В. В. Майский

ЭЛЕМЕНТАРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Оглавление

II. 5. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

II. 14. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

II. 15. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

II.18.ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

III РАЗДЕЛ. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Предисловие

В последние десятилетия резко увеличилось количество лекарственных препаратов. Появилось много лекарственных веществ с новыми, неизвестными ранее механизмами действия. Особенно важно то, что многие из этих веществ высокоэффективны и их применение требует достаточных знаний и большой осторожности.

В этой книге приведены сведения об основных лекарственных средствах, механизмах их действия, фармакологических свойствах, применении и побочных эффектах.

Более 40 лет автор преподавал фармакологию в медицинских вузах. Это сказалось на стиле изложения, стремлении все объяснить максимально понятно. В медицинских вузах фармакологию преподают на третьем курсе, когда студенты имеют еще лишь самые общие представления о заболеваниях. Они впервые знакомятся с фармакологией и справедливо считают этот предмет одним из самых трудных. Поэтому книга включает лишь несомненные сведения об основах фармакологии. Для разъяснения действия и применения лекарственных веществ использованы элементарные сведения по физиологии, биохимии, патофизиологии, клиническим дисциплинам. Все это объясняет название книги — «Элементарная фармакология».

В книгу включена информация о препаратах лекарственных растений. Сведения об их составе и механизмах воздействия их действующих начал в настоящее время недостаточны. Однако известны их фармакологические эффекты, показания к применению. Эти препараты широко применяются и включены в «Государственный реестр лекарственных средств». Поэтому общие сведения о препаратах лекарственных растений необходимы.

По мнению автора, книга может быть интересна не только студентам медицинских вузов, но и любому читателю, который интересуется свойствами и применением лекарственных средств.

Введение

Фармакология — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств.

Действие лекарственных средств на организм обозначают термином «фармакодинамика». Это понятие включает фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия, виды действия.

Влияние организма на лекарственные вещества относят к понятию «фармакокинетика», которое включает всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ из организма.

Фармакодинамику и фармакокинетику фармакологи изучают в опытах на животных, используя фармакологические, физиологические, биохимические и патофизиологические экспериментальные методы. Кроме того, о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных веществ судят, исследуя их свойства при применении в клинике. Такие данные относятся к области клинической фармакологии.

В фармакологических лабораториях ведется также работа по изысканию новых лекарственных средств. Основным их источником является химический синтез. Часть веществ извлекают из растительного и животного сырья, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. В последние годы появились рекомбинантные препараты (препараты эндогенных веществ — гормонов, ферментов, цитокинов, — полученные методами генной инженерии), препараты моноклональных антител.

К новым лекарственным средствам предъявляют высокие требования (особенно к их безопасности). Каждое новое лекарственное средство исследуют очень подробно; такие исследования доступны только крупным фармакологическим лабораториям.

Если при лабораторных исследованиях нового средства получают хорошие результаты, материалы исследования передают в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, по заключению которого Минздравсоцразвития РФ дает разрешение для клинических испытаний вещества. Только после успешных клинических испытаний принимают решение о промышленном производстве нового лекарственного препарата.

В настоящее время большое количество лекарств импортируется из других стран. Многие лекарственные препараты производятся одновременно несколькими фирмами, и каждая дает препарату свое название. Поэтому один и тот же препарат может поступать в аптеки под разными названиями. В то же время для большинства лекарственных препаратов существуют международные названия (МНН), которые обычно указываются на упаковке препарата после его фирменного названия. Так как запомнить все фирменные названия лекарственных препаратов невозможно, надо ориентироваться прежде всего на их международные названия. В данном пособии в качестве основных названий лекарственных препаратов приведены их международные названия. В скобках могут быть даны наиболее известные коммерческие (фирменные) названия.

В курсе фармакологии выделяют «Общую фармакологию», в которой рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики, а также «Частную фармакологию», содержащую сведения об отдельных группах лекарственных веществ и отдельных лекарственных препаратах.

I Раздел

Общая фармакология

Глава 1. Фармакокинетика

Фармакокинетика — всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ.

Все эти процессы связаны с проникновением лекарственных веществ через биологические мембраны, в частности через клеточную (цитоплазматическую) мембрану. Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану — пассивная диффузия, активный транспорт, облегченная диффузия, пиноцитоз.

Пассивная диффузия в липидной фазе — проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации).

Так как цитоплазматическая мембрана состоит в основном из липидов (два слоя фосфолипидов, холестерин), липофильные неполярные вещества, то есть вещества, которые хорошо растворимы в липидах и не несут электрических зарядов (незаряженные, неионизированные вещества), могут проникать через клеточную мембрану путем пассивной диффузии в любом участке мембраны. Наоборот, гидрофильные полярные вещества (вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) таким путем через мембрану практически не проникают.

Многие лекарственные вещества являются слабыми электролитами — слабокислыми соединениями или слабыми основаниями. В растворе часть таких веществ находится в неионизированной (неполярной) форме, а часть — в виде ионов, несущих электрические заряды.

Ионизация кислых соединений происходит путем их диссоциации:

$$HA \longrightarrow H^+ + A^-$$

Ионизация оснований происходит путем их протонирования:

$$B + H^+ \longrightarrow BH^+ \text{ (B - Base - основание)}$$

Путем пассивной диффузии через мембрану проникает неионизированная (неполярная) часть слабого электролита. Таким образом, пассивная диффузия в липидной фазе слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

В кислой среде увеличивается ионизация оснований, а в щелочной среде — ионизация кислых соединений. Однако при этом следует учитывать показатель pK_a — отрицательный логарифм константы ионизации. Численно pK_a равен pH, при котором ионизирована половина молекул соединения.

Значения pK_a для разных кислот и разных оснований могут существенно различаться *(табл. 1)*.

Можно предположить, например, что ацетилсалициловая кислота (аспирин) при pH = 4,5 будет мало диссоциировать. Однако для ацетилсалициловой кислоты pK_a = 3,5 и результат получается неожиданным.

Для определения степени ионизации используют формулу Henderson—Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log\frac{\text{непротонированная часть}}{\text{протонированная часть}}$$

Для оснований:

$$pH = pK_a + \log\frac{[B]}{[BH^+]}$$

Таблица 1. pK_a лекарственных веществ

Лекарственное вещество	pK_a
Слабые кислоты	
Ампициллин	2,5
Ацетилсалициловая кислота	3,5
Парацетамол	9,5
Фенитоин	8,3
Фенобарбитал	7,4
Фуросемид	3,9
Слабые основания	
Атропин	9,7
Диазепам	3,3
Кодеин	8,2
Хлордиазепоксид	4,6
Хлорпромазин	9,3
Эфедрин	9,6

Для кислот:

$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

Для ацетилсалициловой кислоты $pK_a = 3{,}5$.

При pH = 4,5:

$$\log\frac{[A^-]}{[HA]} = 1,\ \textit{т.е.}\ \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{10}{1}$$

Следовательно, при pH = 4,5 ацетилсалициловая кислота будет почти полностью диссоциирована.

В цитоплазматической мембране имеются водные каналы (водные поры), образованные белковыми молекулами. Через эти каналы проходит вода и могут проходить путем пассивной диффузии (**пассивная диффузия в водной фазе**) по градиенту концентрации растворенные в воде гидрофильные полярные вещества с очень малыми размерами молекул, так как каналы эти очень узкие (диаметр 0,4 нМ).

Большинство лекарственных гидрофильных полярных веществ через водные каналы цитоплазматической мембраны не проходят, так как размеры их молекул значительно превышают диаметр водных пор.

Гидрофильные полярные вещества могут проникать в клетки путем:

- активного транспорта;
- облегченной диффузии;
- пиноцитоза.

Активный транспорт — транспорт лекарственного вещества через цитоплазматическую мембрану с помощью специального переносчика. Такой транспортной системой обычно являются функционально активные белковые молекулы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Лекарственное вещество, имеющее аффинитет к транспортной системе, соединяется с местами связывания этой системы с одной стороны мембраны; затем происходит конформация белковой молекулы, и вещество высвобождается с другой стороны мембраны *(рис. 1)*.

Активный транспорт избирателен, насыщаем, требует затрат энергии, может происходить против градиента концентрации.

Облегченная диффузия — транспорт вещества через цитоплазматическую мембрану специальной транспортной системой по градиенту концентрации, без затрат энергии.

Пиноцитоз — впячивания клеточной мембраны, окружающие молекулы вещества и образующие везикулы, которые проходят через цитоплазму клетки и высвобождают вещество с другой стороны клетки.

При всасывании, распределении и выведении гидрофильных полярных лекарственных веществ существенное значение имеет **фильтрация** этих веществ через межклеточные промежутки. Способность растворенных в воде гидрофильных полярных веществ проходить через межклеточные промежутки зависит от:

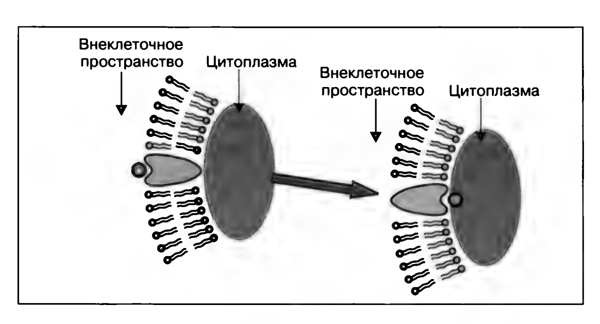


Рис. 1. Активный транспорт лекарственного вещества

- величины межклеточных промежутков;
- величины молекул этих веществ.

Так, через промежутки между клетками эндотелия в капиллярах почечных клубочков путем фильтрации легко проходят большинство лекарственных веществ, находящихся в плазме крови, если они не связаны с белками плазмы.

В капиллярах и венулах подкожной жировой клетчатки, скелетных мышц, внутренних органов промежутки между клетками эндотелия достаточны для прохождения большинства лекарственных веществ. Поэтому при введении лекарств под кожу или в мышцы хорошо всасываются и проникают в кровь и липофильные неполярные вещества (путем пассивной диффузии в липидной фазе) и гидрофильные полярные вещества (путем фильтрации и пассивной диффузии в водной фазе через промежутки между клетками эндотелия венул).

При введении гидрофильных полярных веществ в кровь (внутривенное введение) вещества быстро проникают в большинство тканей через промежутки между клетками эндотелия капилляров. Исключения составляют ткани, отделенные от крови гистогематическими барьерами.

Так, в капиллярах головного и спинного мозга промежутки между клетками эндотелия отсутствуют (клетки эндотелия плотно соприкасаются), и фильтрация лекарственных веществ невозможна. Этот слой эндотелиальных клеток составляет барьер для гидрофильных полярных веществ между кровью и тканями центральной нервной системы — **гематоэнцефалический барьер**. Поэтому большинство гидрофильных полярных веществ не проникает в центральную нервную систему. Исключение составляют вещества, для которых существуют системы активного транспорта (например, путем активного транспорта через гематоэнцефалический барьер проникает противопаркинсонический препарат леводопа).

В некоторых областях головного мозга гематоэнцефалический барьер мало выражен, и в этих участках возможно прохождение в центральную нервную систему гидрофильных полярных веществ. Так, в area postrema продолговатого мозга гидрофильные полярные вещества могут проникать в триггер-зону рвотного центра.

Липофильные неполярные вещества легко проникают в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии.

Большинство лекарственных веществ назначают внутрь. При этом вещество может частично всасываться в желудке, но в основном всасывание происходит в тонком кишечнике,

так как всасывающая поверхность тонкого кишечника (включая поверхность ресничек эпителия) около 200 м^2.

В эпителии желудочно-кишечного тракта межклеточные промежутки малы. Поэтому гидрофильные полярные вещества в целом плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Так, гидрофильное полярное соединение — неостигмин (прозерин) — под кожу назначают в дозе 0,0005 г, а для получения сходного эффекта при назначении внутрь требуется доза 0,015 г.

Гидрофильные полярные вещества, которые имеют большие размеры молекул (например, тубокурарин), практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте. Исключение составляют вещества, которые всасываются путем активного транспорта, облегченной диффузии или пиноцитоза.

Липофильные неполярные вещества легко всасываются в желудочно-кишечном тракте путем пассивной диффузии.

Всасывание (абсорбция)

При большинстве путей введения лекарственные вещества, прежде чем они попадут в кровь, проходят процесс всасывания (абсорбции).

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (помимо пищеварительного тракта) пути введения лекарственных веществ.

Энтеральные пути введения — введение веществ под язык, внутрь, ректально. При этих путях введения вещества всасываются в основном путем пассивной диффузии, через клеточную мембрану. Поэтому хорошо всасываются липофильные неполярные вещества и плохо — гидрофильные полярные соединения.

При введении веществ *под язык* (сублингвально) всасывание происходит быстро, и вещества попадают в кровь, *минуя печень*. Однако всасывающая поверхность невелика, и таким путем можно вводить только высокоактивные вещества, назначаемые в малых дозах. Например, сублингвально применяют таблетки нитроглицерина, содержащие 0,0005 г нитроглицерина; действие наступает через 1—2 мин.

При назначении веществ *внутрь (per os)* лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры и др.) проглатывают; всасывание веществ происходит в основном в тонком кишечнике (возможно частичное всасывание веществ в желудке).

Некоторые лекарственные вещества нецелесообразно назначать внутрь, так как они разрушаются в желудочно-кишечном тракте хлористоводородной кислотой желудочного сока, пищеварительными ферментами.

Из тонкого кишечника вещества через систему воротной вены попадают в печень и только затем — в общий кровоток.

В печени многие вещества подвергаются превращениям (биотрансформация). Частично вещество может выделяться в кишечник с желчью. В связи с этим в кровь может попасть лишь часть вводимого вещества; остальная часть подвергается ***элиминации при первом прохождении (пассаже) через печень*** (термин «элиминация» объединяет биотрансформацию и экскрецию).

Кроме того, лекарственные вещества могут не полностью всасываться в кишечнике, подвергаться метаболизму в стенке кишечника, частично выводиться из кишечника. Все это в сочетании с первым прохождением веществ через печень обозначают термином *«пресистемная элиминация»*.

Количество неизмененного вещества, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином *«биодоступность»*. Значения биодоступности, которые приводят в руководствах, справочниках, обычно соответствуют биодоступности веществ при их назначении внутрь. Например, биодоступность пропранолола — 30%. Это означает, что при введении внутрь в дозе 0,01 (10 мг) только 0,003 (3 мг) неизмененного пропранолола попадает в кровь.

Для определения биодоступности лекарственное вещество вводят в вену (при внутривенном введении биодоступность вещества — 100%). Через определенные интервалы времени определяют концентрации вещества в плазме крови и строят кривую изменения концентрации вещества во времени. Затем ту же дозу вещества назначают внутрь, определяют концентрации вещества в крови и также строят кривую изменения концентрации вещества во времени *(рис. 2)*.

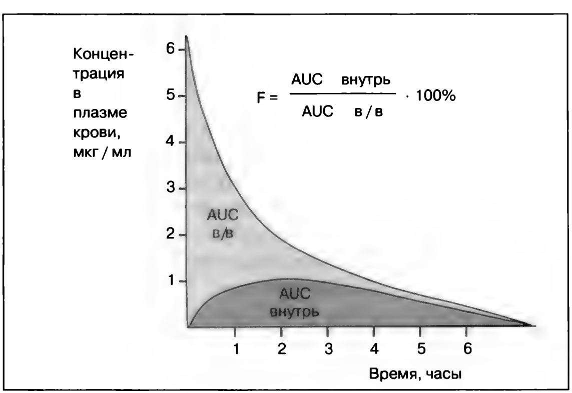


Рис. 2. Биодоступность лекарственного вещества

Биодоступность (F — Fraction) определяется как отношение площадей под кривыми «концентрация — время» (AUC) при введении вещества внутрь и внутривенно.

Измеряют площади под кривыми — AUC (Area Under the Curve). Биодоступность — F (Fraction) — определяют как отношение AUC при назначении внутрь к AUC при внутривенном введении и обозначают в процентах:

$$F = \frac{AUC_{вн}}{AUC_{в/в}} \cdot 100\%$$

При одинаковой биодоступности двух веществ скорость их поступления в общий кровоток может быть различной. Соответственно различными будут:

- время достижения пиковой концентрации;
- максимальная концентрация в плазме крови;
- величина фармакологического эффекта.

Поэтому вводят понятие *«биоэквивалентность»*. Биоэквивалентность двух веществ означает сходные биодоступность, пик действия, характер и величину фармакологического эффекта.

Некоторые лекарственные средства вводят *ректально* (в прямую кишку) в виде ректальных суппозиториев (свечей) или лекарственных клизм (около 50 мл). При этом 50% вещества после всасывания попадает в кровь, минуя печень. Ректально лекарственные вещества применяют также с расчетом на местное действие.

Парентеральные пути введения — введение веществ, минуя пищеварительный тракт. Наиболее употребительные парентеральные пути введения — под кожу, в мышцы, вену.

При *подкожном* введении (в подкожную жировую клетчатку) вещества могут всасываться путем пассивной диффузии и фильтрации (через межклеточные промежутки в эндотелии венул). Таким образом, под кожу можно вводить и липофильные неполярные и гидрофильные полярные соединения.

Обычно под кожу вводят водные растворы лекарственных веществ. Иногда — масляные растворы или взвеси. Однако по сравнению с введением в мышцы масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

Под кожу нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества.

При *внутримышечном* введении (чаще всего в мышцы ягодицы) вещества всасываются так же, как и при подкожном введении, но более быстро, так как васкуляризация скелетных мышц более выражена по сравнению с подкожной клетчаткой.

В мышцы нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества. В то же время в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь.

При *внутривенном* введении лекарственное вещество сразу попадает в кровь; действие вещества развивается очень быстро — обычно в течение 1—2 мин. Чтобы не создавать в крови слишком высокой концентрации вещества, большинство лекарственных веществ перед внутривенным введением разводят в 10—20 мл изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида или изотонического (5%) раствора глюкозы и вводят медленно, в течение нескольких минут. Нередко лекарственные вещества в 250—500 мл изотонического раствора вводят в вену капельно, иногда в течение многих часов.

В вену нельзя вводить масляные растворы и взвеси (суспензии) в связи с опасностью закупорки сосудов (эмболии)! В то же время в вену иногда вводят небольшое количество гиперто-

нических растворов (например, 10—20 мл 40% раствора глюкозы), которое быстро разводится кровью.

При невозможности внутривенного введения (у детей или пожилых пациентов) лекарства иногда вводят в губчатое вещество грудины — *внутригрудинно* (интрастернально).

В экспериментах на животных один из самых употребительных путей введения — *внутрибрюшинный* (через брюшную стенку в полость брюшины). Действие веществ развивается быстро, так как большинство лекарств хорошо всасывается через листки брюшины. Иногда этот путь введения используют и в клинике (например, введение антибиотиков при операциях на органах брюшной полости).

Внутриартериально вводят лекарственные вещества, если хотят создать высокую концентрацию веществ в той области, которая кровоснабжается данной артерией (так вводят иногда противоопухолевые средства).

Ингаляционное введение — введение лекарственных препаратов путем вдыхания (inhalatio — вдыхание). Так вводят газообразные вещества, пары летучих жидкостей (при ингаляционном наркозе), аэрозоли.

При ингаляционном введении лекарственные вещества действуют на эпителий дыхательных путей. Многие вещества легко всасываются через эпителий в кровь. Поэтому вещества применяют ингаляционно для:

1) воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей (например, отхаркивающие средства);
2) воздействия на гладкие мышцы бронхов (β_2-адреномиметики при бронхиальной астме);
3) резорбтивного (общего) действия (средства для ингаляционного наркоза).

Для воздействия на центральную нервную систему вещества, которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, могут вводить под оболочки мозга — *субарахноидально, субдурально.*

При необходимости длительного действия высоколипофильных лекарственных веществ, которые легко проникают через неповрежденную кожу, используют *трансдермальное* введение. Применяют трансдермальные терапевтические системы (ТТС), которые изготавливают обычно в виде пластырей и наклеивают на здоровые участки кожи. Лекарственное вещество равномерно выделяется из пластыря и всасывается через кожу в течение длительного времени. Например, при длительных морских поездках для предупреждения морской болезни рекомендуют ТТС со скополамином (длительность действия — 72 ч).

Некоторые лекарственные препараты применяют *интраназально* в виде капель или спрея для введения в полость носа в расчете на местное или резорбтивное действие. Так, в расчете на местное действие применяют растворы нафазолина при ринитах. В расчете на резорбтивное действие интраназально применяют раствор десмопрессина (аналог антидиуретического гормона) при несахарном диабете.

Распределение

При попадании в общий кровоток липофильные неполярные вещества распределяются в организме относительно равномерно, а гидрофильные полярные вещества — неравномерно. Препятствиями для распределения гидрофильных полярных веществ являются, в част-

ности, гистогематические барьеры, то есть барьеры, отделяющие некоторые ткани от крови. К таким барьерам относятся гематоэнцефалический, гематоофтальмический и плацентарный барьеры.

Гематоэнцефалический барьер образован слоем эндотелиальных клеток капилляров мозга (в этом слое клеток отсутствуют межклеточные промежутки). Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани мозга. При воспалении мозговых оболочек проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Липофильные неполярные вещества проникают через гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии.

Гематоофтальмический барьер препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани глаз.

Плацентарный барьер во время беременности препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из организма матери в организм плода.

Для характеристики распределения лекарственного вещества в системе однокамерной фармакокинетической модели *(рис. 3)* используют такой показатель, как **объем распределения** — V_d (Volume of distribution), который определяют по отношению:

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

где D — доза (Dose);
C_o — начальная концентрация (Concentration).

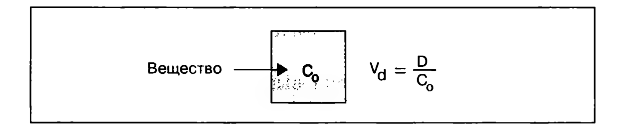


Рис. 3. Однокамерная фармакокинетическая модель

Организм представляют в виде камеры, заполненной жидкостью. В эту камеру вводят лекарственное вещество, которое мгновенно и равномерно распределяется. Объем распределения V_d (Volume of distribution) равен отношению дозы вещества (D — Dose) к начальной его концентрации (C_o — Concentration).

Для многих лекарственных веществ определен объем распределения применительно к человеку — **кажущийся объем распределения**, который обозначают так же — V_d. Кажущийся объем распределения можно определить как гипотетический объем жидкостей организма, в котором после внутривенного введения (при условии мгновенного и равномерного распределения) концентрация вещества равна его концентрации в плазме крови.

Другими словами, кажущийся объем распределения — это гипотетический объем жидкостей организма, в котором концентрация вещества равна его концентрации в плазме крови:

$$V_d = \frac{\text{общее количество вещества в организме}}{\text{концентрация вещества в плазме крови}}$$

где V_d определяют в литрах или л/кг.

Если для лекарственного вещества V_d = 3 л (объем плазмы крови), это означает, что вещество находится в плазме крови, не проникает в форменные элементы крови и не выходит за пределы кровеносного русла. Возможно, это высокомолекулярное вещество (например, для гепарина V_d = 4 л).

V_d = 15 л означает, что вещество находится в плазме крови (3 л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей. Вероятно, это гидрофильное полярное вещество.

V_d = 40 л (общее количество жидкости в организме) означает, что вещество распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости. По-видимому, это липофильное неполярное вещество.

V_d = 400 — 600 — 1000 л означает, что вещество депонировано в периферических тканях и его концентрация в крови низкая. Например, для имипрамина (трициклический антидепрессант) V_d = 23 л/кг, то есть примерно 1600 л. Это означает, что концентрация имипрамина в крови очень низкая и при отравлении имипрамином гемодиализ неэффективен.

Депонирование

При распределении лекарственного вещества в организме часть вещества может задерживаться (депонироваться) в различных тканях. Из депо вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие.

Липофильные вещества могут депонироваться в жировой ткани. Так, средство для внутривенного наркоза — тиопентал-натрий — вызывает наркоз, который продолжается 15—20 мин. Кратковременность действия связана с тем, что 90% тиопентала-натрия депонируется в жировой ткани. После прекращения наркоза наступает посленаркозный сон, который продолжается 2—3 ч и связан с действием препарата, высвобождаемого из жирового депо.

Антибиотики из группы тетрациклинов на длительное время депонируются в костной ткани. Тетрациклины не рекомендуют назначать детям до восьми лет, так как, депонируясь в костной ткани, тетрациклины могут нарушать развитие скелета.

Многие вещества депонируются в крови, связываясь с белками плазмы крови. В соединении с белками плазмы вещества не проявляют фармакологической активности. Однако часть вещества высвобождается из связи с белками и оказывает фармакологическое действие.

Вещества, которые более прочно связываются с белками, могут вытеснять вещества с меньшей прочностью связывания. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается концентрация в плазме крови его свободной (активной) формы. Например, сульфаниламиды, салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов. При этом свертываемость крови может чрезмерно снижаться, что ведет к кровотечениям.

В то же время вытесненное вещество быстрее подвергается биотрансформации и экскреции, поэтому время его действия укорачивается.

Биотрансформация

Большинство лекарственных веществ в организме подвергается превращениям (биотрансформация, метаболизм). Биотрансформация большинства веществ происходит в печени, где

обычно создаются высокие концентрации веществ. Кроме того, биотрансформация может происходить в легких, почках, стенке кишечника, коже и других тканях.

Различают **метаболическую трансформацию** (окисление, восстановление, гидролиз) и **конъюгацию** (ацетилирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.). Соответственно продукты превращений называют метаболитами и конъюгатами. Обычно вещество подвергается сначала метаболической трансформации (первая фаза биотрансформации), а затем — конъюгации (вторая фаза биотрансформации).

Метаболиты, как правило, менее активны, чем исходные соединения, но иногда оказываются активнее исходных веществ. На этом основано создание так называемых пролекарств (prodrugs). Синтезирует неактивное (малоактивное) соединение, которое хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, и при биотрансформации превращается в активный метаболит.

Например, пролекарство эналаприл хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Активный метаболит эналаприла — эналаприлат — оказывает выраженное гипотензивное действие. Эналаприлат применяют также в виде самостоятельного лекарственного препарата, но эналаприлат плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его вводят внутривенно (например, при гипертензивном кризе).

Пролекарство леводопа после назначения внутрь всасывается в кишечнике, проникает через гематоэнцефалический барьер и в ткани мозга превращается в активный дофамин, который оказывает противопаркинсоническое действие (назначение дофамина в качестве противопаркинсонического средства неэффективно, так как дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер).

Метаболиты могут быть токсичнее исходных веществ. Так, один из метаболитов парацетамола (обезболивающее средство) — N-ацетил-пара-бензохинонимин — при передозировке парацетамола может вызывать некроз печени (при терапевтических дозах быстро инактивируется путем конъюгации с глутатионом).

Конъюгаты обычно малоактивны и малотоксичны.

В результате биотрансформации липофильные неполярные вещества обычно превращаются в гидрофильные полярные соединения, которые легче выводятся из организма.

Различают специфическую и неспецифическую биотрансформацию. При **специфической биотрансформации** отдельный фермент воздействует на одно или несколько соединений, проявляя при этом высокую субстратную специфичность.

Например, метанол (метиловый спирт) окисляется алкогольдегидрогеназой. При этом образуются высокотоксичные соединения — формальдегид и муравьиная кислота. Этанол (этиловый спирт) также окисляется алкогольдегидрогеназой. Аффинитет этанола к алкогольдегидрогеназе значительно выше, чем аффинитет метанола. Поэтому этанол может замедлять биотрансформацию метанола и таким образом уменьшать токсичность метанола.

Суксаметоний (деполяризующий миорелаксант) и прокаин (местный анестетик) гидролизуются холинэстеразой плазмы крови. Прокаин может замедлять гидролиз суксаметония и пролонгировать его действие.

Большинство лекарственных веществ подвергается **неспецифической биотрансформации** под влиянием ферментов печени, локализованных в гладкоповерхностных участках эндоплазматического ретикулума клеток печени. При выделении этих фрагментов эндоплазматического ретикулума их назвали микросомами. Поэтому и ферменты, локализованные в этих участ-

ках, называют **микросомальными ферментами** (в основном оксидазы смешанных функций — изоферменты цитохрома р Р450).

Микросомальные ферменты не обладают высокой субстратной специфичностью, но действуют в основном на липофильные неполярные вещества, которые легко проникают в гепатоциты. Микросомальные ферменты превращают липофильные неполярные вещества в гидрофильные полярные соединения, которые легче выводятся из организма. Микросомальные ферменты окисляют и некоторые эндогенные вещества (например, стероидные гормоны).

В том случае когда ферменты, обеспечивающие биотрансформацию, насыщены, в единицу времени метаболизируется постоянное количество вещества (биотрансформация нулевого порядка). Если ферменты, обеспечивающие биотрансформацию, не насыщены (биотрансформация большинства веществ), в единицу времени метаболизируется постоянная доля вещества (биотрансформация первого порядка).

Активность микросомальных ферментов зависит от пола, возраста, заболеваний печени, действия некоторых лекарственных средств.

Так, у мужчин активность микросомальных ферментов несколько выше, чем у женщин (синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами). Поэтому мужчины более устойчивы к действию многих лекарственных веществ.

У новорожденных система микросомальных ферментов несовершенна, поэтому ряд лекарственных веществ (например, хлорамфеникол) в первые недели жизни назначать не рекомендуют в связи с их выраженным токсическим действием.

Активность микросомальных ферментов печени снижается в пожилом возрасте, поэтому многие лекарственные препараты лицам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с лицами среднего возраста.

При заболеваниях печени активность микросомальных ферментов может снижаться, замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие.

Известны лекарственные вещества, индуцирующие синтез микросомальных ферментов печени, например фенобарбитал, гризеофульвин, рифампицин *(табл. 2)*. Индукция синтеза микросомальных ферментов при применении указанных лекарственных веществ развивается постепенно (примерно в течение двух недель). При одновременном назначении с ними других препаратов (например, глюкокортикоидов, противозачаточных средств для назначения внутрь) действие последних может ослабляться.

Некоторые лекарственные вещества (циметидин, хлорамфеникол и др.) снижают активность микросомальных ферментов печени, и поэтому могут усиливать и удлинять действие

Таблица 2. Лекарственные средства, влияющие на синтез микросомальных ферментов печени

Индукторы микросомальных ферментов печени	Ингибиторы микросомальных ферментов печени
Фенобарбитал	Циметидин
Фенитоин	Хлорамфеникол
Гризеофульвин	Фуразолидон
Рифампицин	Метронидазол Ингибиторы МАО

других препаратов. Например, хлорамфеникол увеличивает период полуэлиминации фенитоина и варфарина.

Выведение (экскреция)

Большинство лекарственных веществ выводятся из организма через почки в неизмененном виде или в виде продуктов биотрансформации.

В почечные канальца вещества могут поступать при фильтрации плазмы крови в почечных клубочках.

Многие лекарственные вещества секретируются в просвет проксимальных почечных канальцев. Транспортные системы, которые обеспечивают эту секрецию, малоспецифичны, поэтому разные вещества могут конкурировать за связывание с транспортными системами. При этом одно вещество может задерживать секрецию другого вещества и таким образом задерживать его выведение из организма. Например, хинидин замедляет секрецию дигоксина, концентрация дигоксина в плазме крови повышается, возможно проявление токсического действия дигоксина (аритмии и др.).

Липофильные неполярные вещества в почечных канальцах подвергаются обратному всасыванию (реабсорбции) путем пассивной диффузии. Гидрофильные полярные соединения мало реабсорбируются и выводятся почками.

Выведение (экскреция) почками слабых электролитов прямо пропорционально степени их ионизации (ионизированные соединения мало реабсорбируются). Поэтому для ускоренного выведения кислых соединений (например, производных барбитуровой кислоты, салицилатов) реакцию мочи следует изменять в щелочную сторону, а для выведения оснований — в кислую.

Кроме того, лекарственные вещества могут выделяться через желудочно-кишечный тракт (выделение с желчью), с секретами потовых, слюнных, бронхиальных и других желез. Летучие лекарственные вещества выделяются из организма через легкие с выдыхаемым воздухом.

У женщин в период грудного вскармливания лекарственные вещества могут выделяться молочными железами и с молоком попадать в организм ребенка. Поэтому кормящим матерям не следует назначать лекарства, которые могут неблагоприятно воздействовать на ребенка.

Биотрансформация и экскреция лекарственных веществ объединяются термином **«элиминация»** *(рис. 4)*.

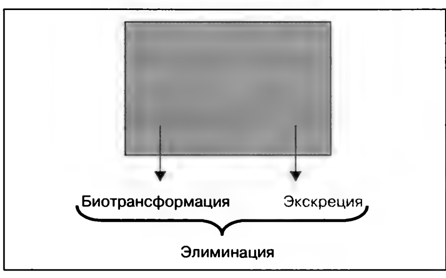


Рис. 4. Элиминация лекарственных веществ

При фармакокинетике нулевого порядка элиминация линейна: в единицу времени элиминируется определенное количество вещества.

При фармакокинетике первого порядка элиминация протекает экспоненциально — вначале быстро, а затем все медленнее. В единицу времени элиминируется определенная часть вещества. Для характеристики элиминации используют константу элиминации — k_{el} и период полуэлиминации — $t_{1/2}$.

Константа элиминации показывает, какая часть вещества элиминируется в единицу времени. Например, в вену введено вещество А в дозе 10 мг; k_{el} = 0,1/ч. Через час в плазме крови останется 9 мг, через 2 ч — 8,1 мг.

Период полуэлиминации — $t_{1/2}$ — время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается наполовину:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{k_{el}}$$

где 0,693 — натуральный логарифм 2.

В основное время период элиминации $t_{1/2}$ не зависит от дозы вещества и одинаков в разное время элиминации *(рис. 5, 6)*. При очень низких концентрациях вещества в крови $t_{1/2}$ увеличивается — **терминальный период полуэлиминации**.

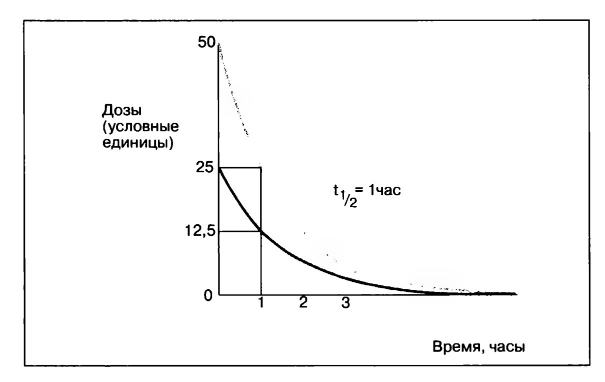


Рис. 5. Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) не зависит от дозы вещества

В двухкамерной фармакокинетической модели *(рис. 7)* после введения вещества в центральную камеру (подразумевается кровеносное русло хорошо перфузируемых тканей — сердца, легких) происходит распределение вещества в периферическую камеру (периферические ткани) — α-фаза (фаза распределения). После того как концентрация вещества в центральной и периферической камере становится одинаковой, начинается элиминация — β-фаза (фаза элиминации). Соответственно различают $t_{1/2\alpha}$ (период полураспределения) и $t_{1/2\beta}$ (период полуэлиминации) *(рис. 8)*.

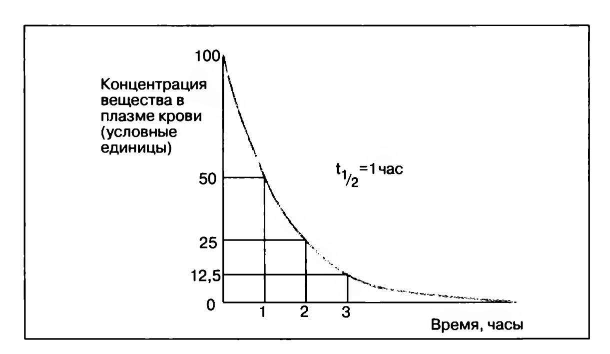


Рис. 6. Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) не зависит от времени элиминации

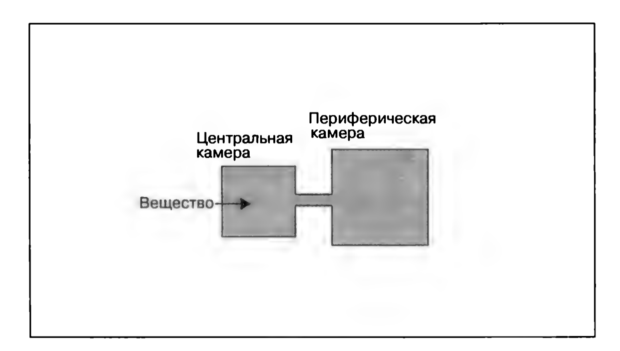


Рис. 7. Двухкамерная фармакокинетическая модель

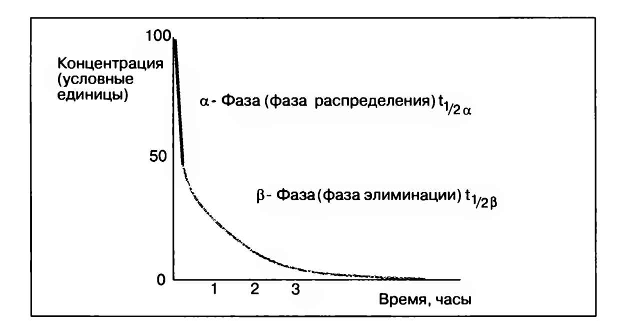


Рис. 8. Элиминация в двухкамерной фармакокинетической модели

Клиренс (Clearance) — показатель того, какое количество плазмы крови освобождается от вещества в единицу времени. Клиренс определяют обычно в мл/мин. Различают почечный клиренс, печеночный клиренс, общий клиренс.

При постоянной концентрации вещества в плазме крови почечный клиренс — Cl_r (renal) можно определять по формуле:

$$Cl_r = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p} \text{мл/мин}$$

где C_u и C_p — концентрации вещества, соответственно, в моче и в плазме крови;

V_u — скорость мочеотделения.

Общий клиренс — Cl_t (Total) определяется по формуле:

$Cl_t = V_d \cdot k_{el}$.

Другими словами, Cl_t показывает, какая часть объема распределения освобождается от вещества в единицу времени.

Для оптимального терапевтического эффекта и для предупреждения токсического действия лекарственного вещества необходимо поддерживать в плазме крови его постоянную (стационарную) терапевтическую концентрацию. **Стационарную концентрацию** обозначают как C_{ss} (steady-state concentration).

В справочниках и руководствах по фармакологии приводят значения средних терапевтических концентраций для наиболее употребительных лекарственных веществ.

Определяют также минимальную терапевтическую концентрацию (минимальную эффективную концентрацию) — C_{ss}^{min} — и максимальную терапевтическую концентрацию (максимальную безопасную концентрацию) — C_{ss}^{max}, выше которой — токсические концентрации. Интервал между C_{ss}^{min} и C_{ss}^{max} соответствует **терапевтической широте** *(рис. 9)*.

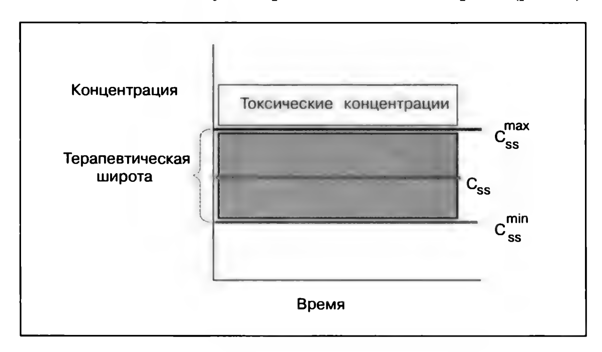


Рис. 9. Стационарные концентрации

Чем больше терапевтическая широта лекарственного вещества, тем легче его использовать в практической медицине. И наоборот, при малой терапевтической широте увеличивается вероятность токсического действия вещества.

Для поддержания средней терапевтической концентрации лекарственного вещества можно вводить раствор этого вещества внутривенно капельно. При этом концентрация вещества в

плазме крови вначале повышается быстро, затем медленнее, и наконец, устанавливается стационарная концентрация, при которой скорость введения вещества равна скорости его элиминации (биотрансформация + экскреция). Скорость введения вещества для поддержания его терапевтической концентрации определяют по формуле:

$$\frac{D}{T} = C_{ss} \cdot Cl_t$$

где D/T — количество вещества, вводимого в единицу времени.

Однако значительно чаще лекарственные вещества назначают внутрь отдельными дозами или в виде отдельных инъекций. В этих случаях целесообразно вначале вводить **нагрузочную дозу** для быстрого достижения терапевтической концентрации, а затем назначать малые дозы, которые поддерживают терапевтическую концентрацию, — **поддерживающие дозы**.

Глава 2. Фармакодинамика

Фармакодинамика — фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия, виды действия лекарственных веществ.

Фармакологические эффекты лекарственного вещества — изменения в деятельности органов, систем организма, которые вызывает данное вещество (например, усиление сокращений сердца, снижение артериального давления, стимуляция умственной деятельности, устранение страха и напряженности и т. п.).

Каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные эффекты лекарственного вещества, которые определяют как основные эффекты. Остальные (неиспользуемые, нежелательные) фармакологические эффекты называют побочными.

Механизмы действия лекарственных веществ — способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты, очень разнообразны. К основным вариантам механизмов действия относятся действия на:

- специфические рецепторы;
- ферменты;
- ионные каналы;
- транспортные системы.

Большинство лекарственных веществ действуют на **специфические рецепторы**. Эти рецепторы представлены чаще всего функционально активными белковыми молекулами, взаимодействие с которыми дает начало биохимическим реакциям, которые ведут к возникновению фармакологических эффектов.

Различают специфические рецепторы, связанные с клеточными мембранами (мембранные), и внутриклеточные рецепторы (цитоплазматические, ядерные).

Мембранные рецепторы (рецепторы цитоплазматической мембраны) делят на:

- рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами;
- рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами;
- рецепторы, взаимодействующие с G-белками.

К **рецепторам, непосредственно сопряженным с ионными каналами**, относятся, в частности, N-холинорецепторы и $ГАМК_А$-рецепторы.

При стимуляции N-холинорецепторов (никотиночувствительные холинорецепторы) открываются непосредственно сопряженные с ними натриевые каналы. Стимуляция N-холинорецепторов ведет к открытию Na^+-каналов, входу ионов Na^+ в клетку, деполяризации клеточной мембраны и возбудительному эффекту.

$ГАМК_А$-рецепторы непосредственно сопряжены с хлорными каналами. Стимуляция $ГАМК_А$-рецепторов ведет к открытию Cl^--каналов, входу ионов Cl^-, гиперполяризации клеточной мембраны и тормозному эффекту.

К **рецепторам, которые непосредственно сопряжены с ферментами**, относятся, в частности, рецепторы инсулина, непосредственно сопряженные с тирозинкиназой.

Рецепторы, взаимодействующие с G-белками — М-холинорецепторы (мускариночувствительные холинорецепторы), адренорецепторы, дофаминовые рецепторы, опиоидные рецепторы и др.

G-белки, то есть ГТФ-связывающие белки, локализованы в клеточной мембране и состоят из α-, β- и γ-субъединиц. При взаимодействии лекарственного вещества с рецептором α-субъединица G-белка соединяется с ГТФ (GTP) и воздействует на ферменты или ионные каналы.

Один рецептор взаимодействует с несколькими G-белками, а каждый комплекс α-субъединицы G-белка с ГТФ действует на несколько молекул фермента или на несколько ионных каналов. Таким образом осуществляется механизм амплифайера (усилителя): при активации одного рецептора изменяется активность многих молекул фермента или многих ионных каналов.

Одними из первых были обнаружены G-белки, связанные с β_1-адренорецепторами сердца. При активации симпатической иннервации сердца возбуждаются β_1-адренорецепторы; через посредство G-белков активируется аденилатциклаза; из АТФ образуется цАМФ, активируется протеинкиназа, при действии которой фосфорилируются и открываются Ca^{2+}-каналы.

Увеличение входа ионов Ca^{2+} в клетки синоатриального узла ускоряет четвертую фазу потенциала действия, увеличивается частота генерируемых импульсов — сокращения сердца учащаются.

Открытие Ca^{2+}-каналов в волокнах рабочего миокарда ведет к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме (вход Ca^{2+} способствует высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума). Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С (составная часть тропонин-тропомиозина); таким образом уменьшается тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина — сокращения сердца усиливаются *(рис. 10)*.

При активации парасимпатической иннервации сердца (блуждающие нервы) возбуждаются M_2-холинорецепторы, и через посредство G-белков аденилатциклаза угнетается — сокращения сердца урежаются и ослабляются (в основном ослабляются сокращения предсердий, так как парасимпатическая иннервация желудочков относительно бедна).

Таким образом, G-белки могут оказывать на аденилатциклазу как стимулирующее, так и угнетающее влияние. Стимулирующие G-белки обозначили как G_s-белки (stimulate), а угнетающие — G_i-белки (inhibit) *(рис. 11)*.

Холерный токсин активирует G_s-белки (это ведет к активации аденилатциклазы и при холере проявляется секрецией жидкости через эпителий кишечника).

Коклюшный токсин активирует G_i-белки.

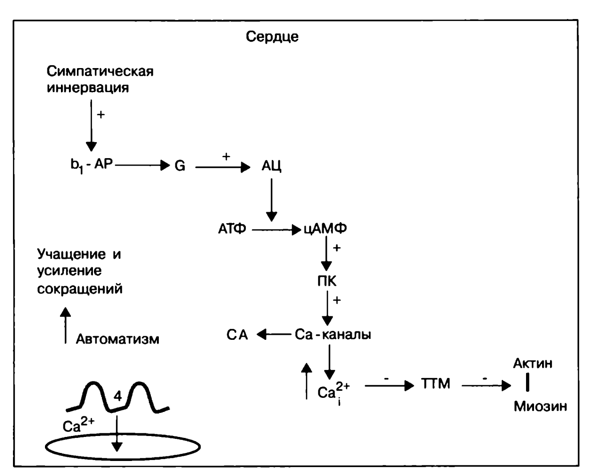


Рис. 10. Механизм учащения и усиления сокращений сердца при стимуляции β_1—адренорецепторов

АЦ — аденилатциклаза; ПК — протеинкиназа; СА — синоатриальный узел; ТТМ — тропонин-тропомиозин.

При возбуждении M_1-холинорецепторов, M_3-холинорецепторов, α_1-адренорецепторов через G_q-белки активируется фосфолипаза С, которая способствует тому, что из фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата образуются инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол.

Инозитол—1,4,5-трифосфат действует на чувствительные к нему рецепторы мембраны саркоплазматического ретикулума и стимулирует высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума *(рис. 12)*. При стимуляции α_1-адренорецепторов кровеносных сосудов это ведет к сокращению гладких мышц сосудов и сужению сосудов *(рис. 13)*.

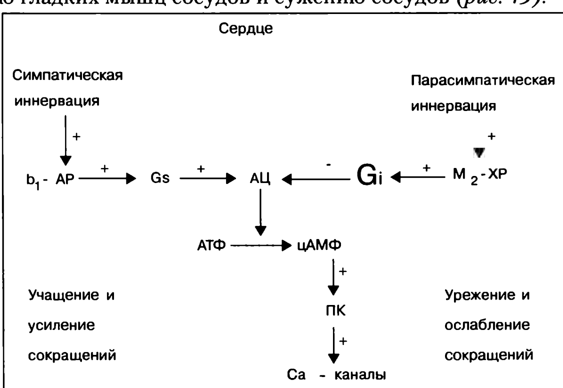


Рис. 11. Механизм изменений частоты и силы сокращений сердца при стимуляции симпатической и парасимпатической иннервации

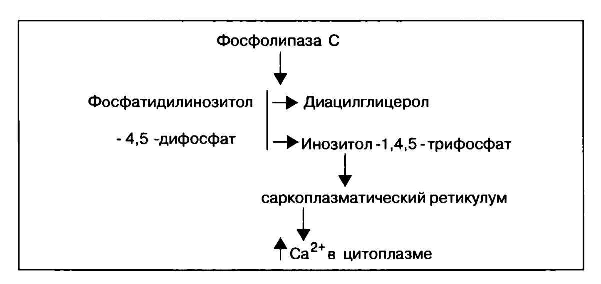


Рис. 12. Влияние фосфолипазы С на уровень цитоплазматического Ca^{2+}

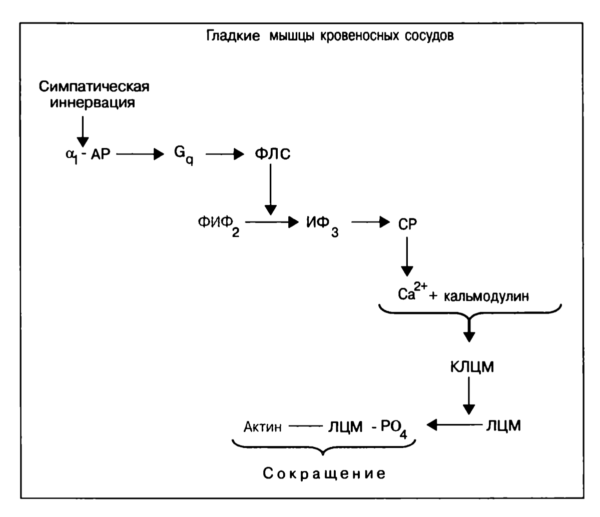


Рис. 13. Механизм сокращения гладких мышц кровеносных сосудов при стимуляции симпатической иннервации

ФЛ С — фосфолипаза С; $ФИФ_2$ — фосфатидилинозитол—4,5—дифосфат; $ИФ_3$ — инозитол—1,4,5—трифосфат; СР — саркоплазматический ретикулум; КЛЦМ — киназа легких цепей миозина.

Чувствительность рецепторов к агонистам и количество рецепторов постоянно меняются. Так, после стимуляции β_1-адренорецепторов агонистом β_1-адренорецепторы фосфорилируются специальной рецепторной киназой, соединяются с белком β-аррестином и в этом комплексе теряют способность взаимодействовать с G-белками (десенситизация рецепторов). Комплекс β_1-адренорецепторы с β-аррестином поглощается клеткой путем эндоцитоза (интернализация рецепторов) и захватывается эндосомами и лизосомами. В эндосомах молекулы β_1-аррестина отсоединяются от рецепторов, которые вновь встраиваются в клеточную мембрану; чувствительность рецепторов к агонистам восстанавливается (ресенситизация рецепторов). В лизосомах происходит разрушение молекул рецепторов (down-regulation) *(рис. 14)*.

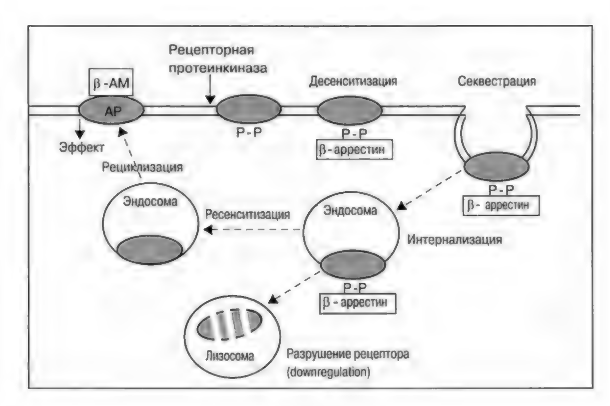


Рис. 14. Десенситизация и down—regulation β—адренорецепторов

К внутриклеточным рецепторам относятся рецепторы кортикостероидов и половых гормонов. В частности, рецепторы глюкокортикоидов локализованы в цитоплазме клеток. После соединения глюкокортикоида с цитоплазматическими рецепторами комплекс глюкокортикоид—рецептор проникает в ядро и оказывает влияние на экспрессию различных генов.

Способность веществ связываться с рецепторами (тенденция веществ к связыванию с рецепторами) обозначают термином **«аффинитет»**. По отношению к одним и тем же рецепторам аффинитет разных веществ может быть различным. Для характеристики аффинитета используют показатель pK_D — отрицательный логарифм константы диссоциации, то есть концентрации вещества, при которой занято 50% рецепторов.

Внутренняя активность — способность веществ стимулировать рецепторы; определяется по величине фармакологического эффекта, связанного с активацией рецепторов.

В обычных условиях нет прямой корреляции между аффинитетом и внутренней активностью. Вещество может занимать все рецепторы и вызывать слабый эффект, и наоборот, вещество может занимать 10% рецепторов и вызывать максимальный для данной системы эффект.

Агонисты — вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью.

Полные агонисты обладают аффинитетом и максимальной внутренней активностью (способны вызывать максимальный для данной системы эффект), даже если занимают часть специфических рецепторов.

Частичные (парциальные) агонисты обладают аффинитетом и менее чем максимальной внутренней активностью (способны вызывать лишь менее чем максимальные эффекты, даже если занимают 100% специфических рецепторов).

Антагонисты обладают аффинитетом, но не обладают внутренней активностью и препятствуют действию полных или частичных агонистов (вытесняют агонистов из связи с рецепторами).

Если действие антагониста устраняется при повышении дозы агониста, такой антагонизм называют конкурентным.

Частичные агонисты могут быть антагонистами полных агонистов. В отсутствие полного агониста частичный агонист стимулирует рецепторы и вызывает слабый эффект. При взаимо-

действии с полным агонистом частичный агонист занимает рецепторы и препятствует действию полного агониста. При этом действие полного агониста ослабляется.

Например, пиндолол — частичный агонист β-адренорецепторов — в отсутствие влияний симпатической иннервации на сердце вызывает слабую тахикардию. Но при повышении тонуса симпатической иннервации пиндолол действует как настоящий β-адреноблокатор и вызывает брадикардию. Это объясняется тем, что частичный агонист пиндолол ослабляет действие медиатора норадреналина, который по отношению к β-адренорецепторам сердца является полным агонистом.

Агонисты — антагонисты — вещества, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецепторов они стимулируют, а другие - блокируют. Например, наркотический анальгетик налбуфин по-разному действует на подтипы опиоидных рецепторов. κ-Рецепторы налбуфин стимулирует (и поэтому снижает болевую чувствительность), а μ-рецепторы блокирует (и поэтому менее опасен в плане лекарственной зависимости).

Примером влияния веществ на **ферменты** может быть действие антихолинэстеразных средств, которые блокируют ацетилхолинэстеразу (фермент, расщепляющий ацетилхолин) и таким образом усиливают и удлиняют действие ацетилхолина.

Известны лекарственные вещества, которые стимулируют или блокируют **ионные каналы** клеточных мембран, то есть каналы, которые избирательно проводят ионы Na^+, K^+, Ca^{2+} (натриевые, калиевые, кальциевые каналы) и др. Например:

- местноанестезирующие вещества блокируют Na^+-каналы;
- противоаритмические средства I класса (хинидин, лидокаин) блокируют Na^+-каналы;
- миноксидил активирует K^+-каналы;
- гипогликемические средства из группы производных сульфонилмочевины блокируют АТФ—зависимые K^+-каналы;
- верапамил, нифедипин блокируют Ca^{2+}-каналы.

Примером влияния веществ на **транспортные системы** может быть действие:

- резерпина (блокирует везикулярный захват дофамина и норадреналина);
- сердечных гликозидов (ингибируют Na^+/K^+-АТФазу);
- трициклических антидепрессантов (блокируют обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина);
- блокаторов протонового насоса (омепразол и др.).

Возможны и другие механизмы действия. Например, диуретик маннитол увеличивает диурез за счет повышения осмотического давления в почечных канальцах. Противоатеросклеротическое средство — колестипол — связывает (секвестрирует) желчные кислоты, препятствует их всасыванию в кишечнике, в связи с чем активируется образование желчных кислот из холестерина в печени и снижается уровень холестерина в гепатоцитах.

Механизмы действия разных лекарственных веществ изучены в разной степени. В процессе их изучения представления о механизмах действия могут не только усложняться, но и существенно меняться.

Понятие **«локализация действия»** означает преимущественное место (места) действия тех или иных лекарственных веществ. Например, сердечные гликозиды действуют в основном на сердце.

К понятию **«виды действия»** относятся местное и общее (резорбтивное) действия, рефлекторное действие, основное и побочное действие, прямое и косвенное действие.

Примером местного действия может быть действие местноанестезирующих средств.

Большинство лекарств оказывают общее (резорбтивное) действие, которое обычно развивается после всасывания (резорбции) вещества в кровь и его распространения в организме.

Как при местном, так и при резорбтивном действиях вещества могут возбуждать различные чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

Основное действие лекарственного вещества — его эффекты, которые используются в каждом конкретном случае. Все остальные эффекты при этом оценивают как проявления побочного действия.

Лекарственные вещества могут оказывать на те или иные органы прямое действие. Кроме того, действие лекарственных веществ может быть косвенным. Например, сердечные гликозиды оказывают на сердце прямое действие, но, улучшая работу сердца, эти вещества повышают кровоснабжение и функции других органов (косвенное действие).

Глава 3. Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику

Свойства веществ (химическое строение, физико-химические свойства, дозы)

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят прежде всего от их **химического строения**. Вещества сходной химической структуры (например, ксантины, бензодиазепины) оказывают, как правило, сходное фармакологическое действие.

Несомненное значение имеют **физико-химические свойства** веществ (липофильность, полярность, степень ионизации).

Действие каждого лекарственного вещества зависит от его **дозы или концентрации**. В общем, при увеличении дозы действие вещества усиливается. При арифметической шкале доз зависимость доза—эффект имеет чаще всего гиперболический характер. При использовании логарифмической шкалы доз характерна S-образная зависимость между дозой и величиной эффекта *(рис. 15)*.

Сравнивая дозы, в которых два вещества вызывают эффект одинаковой величины, судят об их **активности**. Обычно сравнивают дозы 50% эффекта — $ЭД_{50}$ (ED_{50}; Effective Dose). Так, если $ЭД_{50}$ вещества А в два раза меньше, чем $ЭД_{50}$ вещества Б, это означает, что вещество А в два раза активнее вещества Б.

Кроме того, выделяют понятие **«эффективность»** лекарственных веществ, о которой судят по величине максимального эффекта *(рис. 16)*. Так, если максимальный эффект вещества А в два раза выше, чем максимальный эффект вещества Б, это означает, что вещество А в два раза эффективнее вещества Б.

Выделяют пороговые, или минимальные, действующие дозы, средние и высшие терапевтические дозы. Диапазон терапевтических доз — от минимальной терапевтической до высшей терапевтической дозы — определяют термином **«широта терапевтического действия»** («терапевтическая широта»). В более высоких дозах вещества вызывают токсические эффекты; такие дозы называют токсическими.

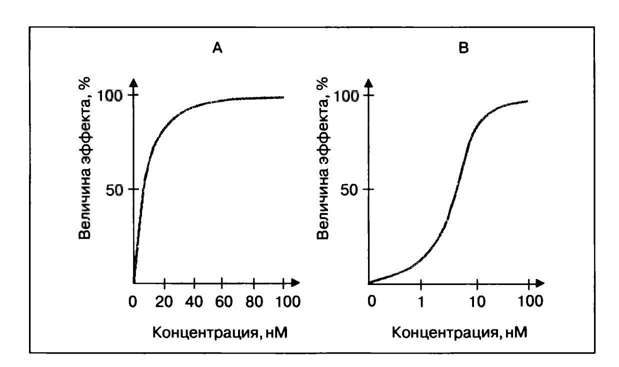


Рис. 15. Зависимость концентрация—эффект

А — при арифметической шкале концентраций (гиперболическая зависимость); Б — при логарифмической шкале концентраций (S—образная зависимость).

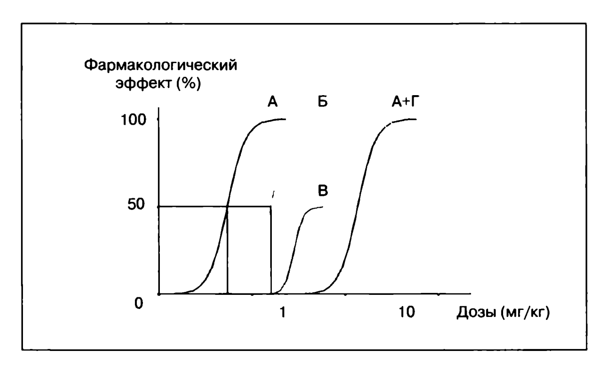


Рис. 16. Зависимость доза—эффект

Вещество А более активно, чем вещество Б (сравнение $ЭД_{50}$); эффективность веществ А и Б одинакова; вещество В менее активно и менее эффективно, чем вещество Б; вещество Г — конкурентный антагонист вещества А (параллельное смещение вправо кривой доза — эффект вещества А).

Свойства организма (пол, возраст, генетические особенности, функциональное состояние, патологические состояния)

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от пола, возраста, массы тела, индивидуальной чувствительности, функциональных и патологических состояний человека, которому эти вещества назначают. Мужчины по сравнению с женщинами более устойчивы к действию большинства веществ, так как мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени.

Детям лекарственные вещества назначают в меньших дозах по сравнению с взрослыми. Во-первых, это связано с тем, что у детей масса тела меньше, чем у взрослых. Во-вторых, ко мно-

гим веществам (например, к морфину, атропину) маленькие дети значительно более чувствительны, чем взрослые. С возрастом чувствительность организма к разным лекарственным веществам изменяется по-разному. Поэтому нельзя пересчитывать дозу лекарственного вещества для ребенка, исходя из дозы для взрослого. Каждый лекарственный препарат следует назначать детям в дозах, рекомендуемых для определенного возраста.

У пожилых людей (старше 60 лет) снижается активность микросомальных ферментов печени, замедляется выведение многих веществ почками. Поэтому при назначении лекарств пожилым людям дозы препаратов, угнетающих центральную нервную систему (снотворные средства, нейролептики, препараты группы морфина и др.), а также дозы сердечных гликозидов, мочегонных средств рекомендуют уменьшать до 1/2 от доз для лиц среднего возраста. Дозы других ядовитых и сильнодействующих веществ уменьшают до 2/3 от доз для лиц среднего возраста. Антибиотики, сульфаниламиды, витаминные препараты назначают взрослым людям в дозах, не зависящих от возраста.

Фармакокинетика и фармакодинамика веществ в определенной степени зависят от массы тела. В целом чем больше масса тела, тем больше должна быть доза вещества. В отдельных случаях для более точного дозирования дозы веществ рассчитывают на 1 кг массы тела больного.

Возможны различия в индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Так, миорелаксант суксаметоний (дитилин) действует обычно 3—5 мин, так как быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови. У некоторых больных (при недостаточности холинэстеразы плазмы крови) суксаметоний может действовать 3—5 ч.

Противомалярийное средство примахин у ряда больных при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может вызывать разрушение эритроцитов (гемолиз).

Такого рода необычные реакции связаны обычно с генетической недостаточностью тех или иных ферментов и обозначаются термином **«идиосинкразия»**.

Действие лекарственных веществ может зависеть от функционального состояния организма или какой-либо его системы. Как правило, вещества стимулирующего типа действия сильнее действуют на фоне угнетения соответствующей функции; угнетающие вещества сильнее действуют на фоне активации.

Действие лекарственных веществ может изменяться при патологических состояниях. Так, действие местноанестезирующих веществ ослабляется в очаге воспаления. Некоторые лекарственные вещества действуют только при патологических состояниях. Например, ацетилсалициловая кислота (аспирин) снижает только повышенную температуру тела; сердечные гликозиды стимулируют работу сердца в основном при сердечной недостаточности.

Порядок назначения лекарств (время назначения, повторное применение, комбинированное применение)

Выраженность действия ряда лекарственных веществ может зависеть **от времени суток**, что связано с циклическими изменениями продукции ферментов или других эндогенных веществ. Выявлены **циркадианные** (околосуточные — 22—26 ч) **циклы** действия многих веществ. Так, глюкокортикоиды наиболее активны в 8 ч утра, наркотические анальгетики — в 16 ч.

При **повторных введениях** действие многих лекарственных веществ может ослабляться и, для того чтобы получить прежний эффект, приходится увеличивать дозу. Такое явление обозначают термином **«привыкание»** (толерантность). При этом ослабляется как терапевтическое, так и токсическое действие (термин «толерантность» чаще используют для обозначения устойчивости к токсическому действию).

Причинами привыкания (снижение эффекта при повторных введениях препарата) могут быть:

- активация процессов биотрансформации (при повторных введениях барбитуратов повышается их метаболизм и снижается их концентрация в плазме крови);
- десенситизация и потеря (down-regulation) рецепторов (изопреналин в низких концентрациях в течение 8 ч снижает количество β-адренорецепторов на 10%);
- истощение запасов медиатора (ослабление эффектов эфедрина при повторных введениях);
- физиологическая адаптация (при повторных введениях диуретиков активируется продукция ренина, что ограничивает их диуретический и гипотензивный эффекты).

Если вещество медленно выводится из организма, то при повторных его введениях действие может усиливаться за счет накопления вещества в организме **(материальная кумуляция)**.

При систематическом повторном приеме многих лекарственных веществ быстрое прекращение приема проявляется **синдромом отмены** (синдром отдачи), при котором усиливаются те проявления, для устранения которых назначалось лекарство. Так, при резкой отмене клонидина (гипотензивное средство) может быть гипертензивный криз; при отмене пропранолола (антиангинальное средство) усиливаются приступы стенокардии; при отмене бензодиазепинов (анксиолитики) развивается возбуждение, бессонница; при отмене опиоидов (наркотические анальгетики) повышается чувствительность к болевым стимулам.

Повторное введение некоторых веществ, вызывающих необычно приятные ощущения (морфин, кокаин и др.), вызывает у предрасположенных к этому лиц сильное стремление к дальнейшим приемам препарата. Возникает **лекарственная зависимость**, которая усугубляется тем, что при отмене препарата возникают тягостные ощущения синдрома отмены, обозначаемые термином **«абстиненция»**.

При лекарственной зависимости к морфину (морфинизм) абстиненция проявляется сильными мышечными болями, нарушениями функций центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и др. Такого рода зависимость обозначают термином **«физическая зависимость»** (пристрастие, которое характеризуется непреодолимым, компульсивным стремлением к приему препарата, несмотря на очевидные повреждающие последствия).

Кроме того, выделяют **психическую зависимость**, при которой явления абстиненции менее выражены и имеют субъективный характер (например, зависимость к никотину, препаратам индийской конопли).

При **комбинированном применении** двух или более лекарственных веществ их действие может усиливаться или ослабляться.

Увеличение эффекта при комбинированном применении веществ обозначают термином **«синергизм»**. Простое суммирование эффектов двух одинаково действующих веществ обозначают как **аддитивное действие**. Если одно вещество значительно усиливает действие другого, это называют **потенцированием**.

Ослабление действия веществ при их совместном применении обозначают как **антагонизм**. Антагонизм может быть:

- физико-химический (антидотизм; например, эффективность димеркапрола при отравлении солями металлов);
- фармакокинетический (фенобарбитал, индуцируя синтез микросомальных ферментов печени, ослабляет действие варфарина);
- фармакодинамический (обратимый, конкурентный или необратимый блок специфических рецепторов);
- физиологический (омепразол ингибирует протоновый насос и в связи с этим блокирует секреторное действие гистамина).

Глава 4. Побочное и токсическое действия

Практически все лекарственные средства в терапевтических дозах одновременно с желаемым, полезным действием оказывают нежелательное, а иногда и опасное действие. Нежелательное действие лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах называют **побочным действием**. Различают побочные эффекты неаллергической и аллергической природы.

Неаллергические побочные эффекты специфичны для каждого лекарственного вещества, усиливаются при увеличении его дозы и устраняются специфическими антагонистами.

Аллергические реакции сходны для всех лекарственных средств, мало зависят от дозы (могут возникать при малых дозах), ослабляются противоаллергическими средствами.

По тяжести течения аллергические реакции делят на легкие (кожный зуд, крапивница), средней тяжести (отек Квинке, сывороточная болезнь) и тяжелые (анафилактический шок).

Особыми видами побочного действия являются нарушения развития эмбриона или плода при назначении лекарственных средств беременным женщинам. Некоторые лекарственные средства при назначении в первые 12 недель беременности способны вызывать нарушения развития эмбриона, которые проявляются затем в форме врожденных уродств, — **тератогенное действие.**

Нежелательное действие на эмбрион, не приводящее к развитию уродств, обозначают как **эмбриотоксическое действие**.

В более поздние сроки беременности возможно неблагоприятное влияние на плод — **фетотоксическое действие**.

При дозах, превышающих терапевтические дозы (токсические дозы), неблагоприятное действие лекарственных веществ обозначают как **токсическое действие**. Это могут быть тяжелые нарушения функций почек, печени, центральной нервной системы, системы крови, пищеварения и др. О лечении отравлений лекарственными средствами *см. с. 493*.

II Раздел

Частная фармакология

II.1. Средства, действующие на периферическую нервную систему

В периферической нервной системе различают афферентную и эфферентную ее части. Нервные волокна, которые проводят возбуждение от органов и тканей к центральной нервной системе (ЦНС), называются афферентными, а волокна, проводящие возбуждение от ЦНС к органам и тканям — эфферентными.

Вещества, влияющие на афферентную иннервацию

К афферентной иннервации относятся чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна. Чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) расположены в органах и тканях и способны воспринимать разного рода раздражения. Существуют болевые рецепторы, температурные рецепторы, рецепторы осязания (тактильные), обоняния, вкуса.

Глава 5. Вещества, угнетающие чувствительные нервные окончания или препятствующие действию на них раздражающих средств

К веществам, снижающим чувствительность окончаний афферентных волокон, относятся местные анестетики, а к веществам, препятствующим действию на них раздражающих средств, вяжущие и адсорбирующие средства.

5.1. Местные анестетики

Местные анестетики — вещества, которые способны временно, обратимо блокировать чувствительные рецепторы. В первую очередь блокируются болевые рецепторы, а затем — обонятельные, вкусовые, температурные и тактильные.

Кроме того, местные анестетики нарушают проведение возбуждения по нервным волокнам. Прежде всего нарушается проведение по чувствительным нервным волокнам. В более высоких концентрациях местные анестетики способны блокировать и двигательные волокна.

Механизм действия местных анестетиков обусловлен блокадой Na^+-каналов в мембранах нервных волокон. В связи с блокадой Na^+-каналов нарушаются процессы деполяризации мембраны нервных волокон, возникновение и распространение потенциалов действия.

Места связывания местных анестетиков находятся в цитоплазматической части Na^+-каналов. Местные анестетики — слабые основания. Неионизированная (непротонированная) часть молекул вещества проникает внутрь нервных волокон и воздействует на цитоплазматическую часть Na^+-каналов. В кислой среде местные анестетики значительно ионизируются и не проникают в нервные волокна. Поэтому в кислой среде, в частности при воспалении тканей, действие местных анестетиков ослабляется.

По химической структуре местные анестетики представлены амидами или эфирами.

Амиды (лидокаин, тримекаин, бупивакаин, мепивакаин, артикаин, ропивакаин) метаболизируются в печени под влиянием изоэнзимов цитохрома Р450 (оксидазы смешанных функций).

Эфиры (прокаин, тетракаин, кокаин) гидролизуются холинэстеразой плазмы крови, и поэтому более пригодны в качестве местных анестетиков у больных с заболеваниями печени.

Местные анестетики оказывают угнетающее влияние на сократимость миокарда, расширяют кровеносные сосуды (прямое действие, связанное с блокадой Na^+-каналов, а также угнетающее влияние на симпатическую иннервацию), снижают артериальное давление.

Исключение составляет кокаин, который усиливает и учащает сокращения сердца, суживает сосуды, повышает артериальное давление.

При резорбтивном действии местных анестетиков может проявиться их влияние на центральную нервную систему. В этом случае местные анестетики могут вызывать головокружение, головную боль, тошноту, мелькание «мушек» перед глазами, шум в ушах, сонливость, эйфорию, беспокойство. В тяжелых случаях возможны тремор, клонико-тонические судороги, падение артериального давления, сердечные аритмии, угнетение дыхания, потеря сознания. При судорогах внутривенно вводят диазепам, для повышения артериального давления — эфедрин.

Наиболее ценным свойством местных анестетиков является их способность блокировать болевые рецепторы и чувствительные нервные волокна. В связи с этим их используют для местного обезболивания (местной анестезии) при хирургических операциях и болезненных диагностических манипуляциях.

Виды анестезии. *Поверхностная анестезия* (терминальная, аппликационная анестезия) — в основном анестезия слизистых оболочек (глаз, носа, носоглотки и т. д.). При нанесении анестетика на слизистую оболочку она утрачивает чувствительность, так как анестетик блокирует чувствительные нервные окончания (терминали) в слизистой оболочке.

Поверхностную анестезию используют в глазной практике (например, при удалении инородных частиц из роговицы), в отоларингологии (при операциях на слизистой оболочке носа, носоглотки), а также при интубации, введении бронхоскопов, эзофагоскопов и др.

Местные анестетики применяют в виде растворов, мазей, кремов, гелей.

При нанесении местных анестетиков на слизистые оболочки возможно частичное всасывание веществ и проявление их резорбтивного токсического действия. Для уменьшения всасывания анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества, например адреналин (эпинефрин).

Предупреждение всасывания анестетиков не только уменьшает их токсичность, но и удлиняет их действие.

В офтальмологии для анестезии конъюнктивы, роговицы (например, при удалении инородной частицы) применяют растворы тетракаина (0,3%), лидокаина (2—4%), бумекаина (0,5%).

Для анестезии слизистой оболочки носа используют растворы тетракаина (0,5%), лидокаина (2—4%), бумекаина (1—2%).

Для анестезии слизистой оболочки полости рта, носоглотки, гортани, дыхательных путей, пищевода, прямой кишки, мочевыводящих путей, влагалища применяют растворы лидокаина (2%) или бумекаина (0,5—2%).

Проводниковая анестезия (регионарная анестезия). Если раствор местного анестетика ввести в ткань, окружающую нерв, который содержит чувствительные волокна, то в месте введения анестетика происходит блокада чувствительных нервных волокон. В связи с этим вся область, иннервируемая данным нервом, утрачивает чувствительность. Такой вид местного обезболивания носит название проводниковой анестезии (блокада нервных проводников).

Так как при этом виде анестезии местный анестетик вводится в ткани и частично попадает в общий кровоток, возможно его резорбтивное действие. Поэтому для проводниковой анестезии нельзя использовать токсичные анестетики (например, тетракаин). Для уменьшения всасывания и удлинения действия местных анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества (адреналин и др.). Проводниковую анестезию используют для проведения хирургических операций на конечностях, в зубоврачебной практике и т. п.

Для проводниковой анестезии применяют 1—2% растворы прокаина, лидокаина, тримекаина, а также растворы артикаина (2%), бупивакаина (0,25—0,5%).

Разновидностью проводниковой анестезии является *эпидуральная анестезия*. Раствор анестетика вводят в эпидуральное пространство (между твердой мозговой оболочкой и внутренней поверхностью спинномозгового канала). При этом происходит блокада чувствительных волокон корешков спинномозговых нервов. Эпидуральную анестезию используют при операциях на нижних конечностях, органах малого таза. В частности, эпидуральную анестезию применяют при кесаревом сечении.

Для эпидуральной анестезии используют растворы лидокаина (2%), тримекаина (2%), бупивакаина (0,5—0,75%), ропивакаина (0,75%).

Субарахноидальная анестезия (спинальная анестезия, спинномозговая анестезия). Раствор анестетика вводят в спинномозговую жидкость на уровне поясничного отдела спинного мозга. При этом происходит блокада чувствительных волокон, поступающих в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга, и развивается анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища, включая и внутренние органы. Субарахноидальная анестезия используется обычно при операциях на органах малого таза и нижних конечностях.

Для субарахноидальной анестезии применяют растворы лидокаина (5%), тримекаина (5%), бупивакаина (0,5%).

Инфильтрационная анестезия. Раствор местного анестетика невысокой концентрации (0,25—0,5%), но в больших количествах (200—500 мл) под давлением вводят в ткани: кожу, подкожную клетчатку, мышцы, ткани внутренних органов. Происходит «пропитывание» (инфильтрирование) тканей раствором анестетика. При этом блокируются чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна, которые находятся в зоне действия анестетика.

Инфильтрационную анестезию используют при хирургических операциях, в том числе при операциях на внутренних органах. Так же, как и для проводниковой анестезии, для инфильтрационной анестезии нельзя использовать токсичные анестетики, так как они попадают в общий кровоток и могут оказывать резорбтивное токсическое действие.

Растворяют анестетики для инфильтрационной анестезии обычно в гипотоническом (0,6%) или изотоническом (0,9%) растворах натрия хлорида. Для уменьшения всасывания анестетиков и удлинения их действия к их растворам обычно добавляют адреналин (эпинефрин).

Для инфильтрационной анестезии используют растворы прокаина (0,25—0,5%), лидокаина (0,5%), тримекаина (0,125—0,25%), бупивакаина (0,25%).

Разумеется, для проводниковой, спинномозговой и инфильтрационной анестезий используют только стерильные растворы анестетиков.

Для поверхностной анестезии применяют кокаин, тетракаин, бензокаин, проксиметакаин, оксибупрокаин, бумекаин, мепивакаин.

Кокаин (Cocaine) — алкалоид кустарника Erythroxylon Coca, произрастающего в Южной Америке, был первым местноанестезирующим средством. Растворы кокаина иногда применяют для поверхностной анестезии. Однако в настоящее время кокаин в значительной степени вытеснен более активными и менее токсичными анестетиками.

Кокаин нарушает обратный нейрональный захват норадреналина в норадренергических синапсах. Это ведет к активации норадренергической передачи возбуждения. В дофаминергических синапсах кокаин нарушает обратный нейрональный захват дофамина. Со стимуляцией дофаминергических синапсов в ЦНС связывают эйфорию, вызываемую кокаином.

Резорбтивное действие кокаина проявляется в возбуждении ЦНС. Способность кокаина возбуждать ЦНС, повышать настроение, вызывать ощущение бодрости, прилива сил оказалась причиной злоупотребления этим веществом. При систематическом приеме кокаина у человека возникает сильная потребность к повторному применению препарата, тогда как при его отсутствии появляется ощущение вялости, разбитости, резко снижается настроение, то есть развивается лекарственная зависимость (кокаинизм).

Периферическое действие кокаина проявляется активацией влияний симпатической (норадренергической) иннервации: повышаются частота и сила сокращений сердца; суживаются кровеносные сосуды; повышается артериальное давление. В больших дозах кокаин вызывает тремор, судороги, гиперпирексию; возбуждающее действие сменяется угнетением ЦНС (смерть при отравлении кокаином наступает вследствие паралича дыхательного центра).

Тетракаин (Tetracaine; дикаин) — активный и токсичный местный анестетик. В связи с высокой токсичностью тетракаин используют в основном для поверхностной анестезии: анестезии слизистых оболочек глаз (0,3%), носа и носоглотки (0,5—1%). Высшая разовая доза тетракаина при анестезии верхних дыхательных путей — 3 мл 3% раствора. Длительность действия тетракаина 2—3 ч.

При передозировке препарата, даже при местном применении, тетракаин может всасываться через слизистые оболочки и оказывать резорбтивное токсическое действие. При этом развивается возбуждение ЦНС, которое в тяжелых случаях сменяется ее параличом; смерть наступает от паралича дыхательного центра. Для уменьшения всасывания тетракаина к его растворам добавляют адреналин (эпинефрин).

Бензокаин (Benzocaine; анестезин), в отличие от других местных анестетиков, мало растворим в воде; растворим в спирте, жирных маслах. В связи с этим применяют бензокаин исключительно для поверхностной анестезии в масляных растворах (например, при остром воспалении среднего уха, болях в области наружного слухового прохода), мазях, пастах (5%), присыпках (например, при кожных заболеваниях, сопровождающихся сильным зудом), ректальных суппозиториях и масляных растворах при поражениях прямой кишки (геморрой, трещины). Внутрь бензокаин назначают при повышенной чувствительности пищевода, болях в желудке, рвоте.

Проксиметакаин (Proxymetacaine) и **оксибупрокаин** (Oxybuprocaine; инокаин) используют в офтальмологии для проведения кратковременных манипуляций (анестезия конъюнкти-

вы, анестезия роговицы при определении внутриглазного давления, удалении инородных частиц).

Бумекаин (Bumecaine; пиромекаин) применяют в качестве местного анестетика в офтальмологии (0,5% раствор), а также для поверхностной анестезии слизистой оболочки полости рта (1—2% растворы), носа, носоглотки, гортани, пищевода, прямой кишки, дыхательных и мочевыводящих путей. В стоматологии применяют также 5% мазь бумекаина.

Мепивакаин (Mepivacaine) применяют местно в стоматологии, а также для анестезии при интубации трахеи, бронхоскопии, эзофагоскопии, тонзиллэктомии.

Для проводниковой и инфильтрационной анестезии применяют прокаин, бупивакаин, артикаин.

Прокаин (Procaine; новокаин) — активный анестетик, действие которого продолжается 30—60 мин (гидролизуется холинэстеразой плазмы крови). Препарат хорошо растворим в воде и стерилизуется обычными методами. При определенных мерах предосторожности (добавление раствора адреналина, соблюдение дозировки) токсичность прокаина невелика.

Растворы прокаина применяют для инфильтрационной (0,25—0,5%), проводниковой и эпидуральной (1—2%) анестезии. Чтобы предупредить всасывание прокаина, к его растворам добавляют 0,1% раствор адреналина (эпинефрин). Иногда прокаин используют для спинномозговой анестезии (5%), а в высоких концентрациях (10%) — для поверхностной анестезии.

Бупивакаин (Bupivacaine; маркаин) — один из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков амидного типа. Для действия бупивакаина характерен латентный период (до 20 мин). При инфильтрационной анестезии используют 0,25% раствор, для проводниковой анестезии — 0,25—0,5% растворы, для эпидуральной анестезии — 0,75% раствор, а для спинальной анестезии — 0,5%. Длительность эпидуральной или спинальной анестезии 3—4 ч.

Резорбтивное действие бупивакаина может проявляться такими симптомами, как головная боль, головокружение, нарушение зрения, тошнота, рвота, желудочковые тахиаритмии, атриовентрикулярный блок.

Артикаин (Articain; ультракаин) — местный анестетик амидного типа. Применяется при инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и субарахноидальной анестезиях; действует 1—2 ч.

Ропивакаин (Ropivacain; наропин) — амид. Применяют в основном для эпидуральной анестезии (в частности, при кесаревом сечении, для купирования острого болевого синдрома), а также для проводниковой и субарахноидальной анестезий. Ропивакаин отличается длительностью действия; при эпидуральной анестезии обезболивающий эффект сохраняется 6—12 ч.

Для всех видов анестезии применяют **лидокаин** (Lidocaine; ксикаин, ксилокаин) — местный анестетик амидного типа. В виде глазных капель используют 2 и 4% растворы лидокаина. Для поверхностной анестезии слизистой оболочки полости рта, носоглотки, гортани, пищевода, прямой кишки, дыхательных и мочевыводящих путей используют 1—2% растворы, для инфильтрационной анестезии — 0,25—0,5%, для проводниковой анестезии — 1—2%, для эпидуральной анестезии — 2% раствор, для спинальной анестезии — 5%. В стоматологии, отоларингологии, а также при эндоскопии используют 10% дозированный аэрозоль лидокаина, который распыляют на слизистые оболочки.

Токсичность лидокаина несколько выше, чем прокаина, особенно при его применении в высоких концентрациях (1—2%). Для уменьшения резорбтивного действия лидокаина к его растворам добавляют адреналин (эпинефрин).

Лидокаин применяют также как противоаритмическое средство *(с. 215)*.

Тримекаин (Trimecaine) по химической структуре, показаниям к применению и применяемым концентрациям растворов сходен с лидокаином. Действует более продолжительно.

***

Кроме указанных препаратов для местной анестезии применяют **этилхлорид** (Ethyl chloride; хлорэтил) — летучую жидкость, выпускаемую в ампулах. При нанесении на кожу этилхлорид быстро испаряется. При этом происходят охлаждение тканей и утрата чувствительности.

Применяют этилхлорид для обезболивания при малых операциях на коже, при ушибах, растяжениях связок, сухожилий (например, во время спортивных соревнований), при невритах, радикулитах.

5.2. Вяжущие средства

Вяжущие средства при нанесении на воспаленные слизистые оболочки вызывают уплотнение (свертывание) белков слизи. Образовавшаяся белковая пленка защищает клетки слизистой оболочки и чувствительные нервные окончания от действия раздражающих веществ. При этом уменьшаются боль, отек и гиперемия слизистой оболочки. Таким образом, вяжущие вещества действуют как местные противовоспалительные средства.

Органические вяжущие средства

К органическим вяжущим средствам относят танин и различные растительные вяжущие средства.

Танин (Tanninum; Acidum tannicum) — галлодубильная кислота. Водные растворы танина образуют осадки с белками, алкалоидами, солями металлов.

При нанесении раствора танина на слизистую оболочку или раневую поверхность происходит осаждение белков слизи или раневого экссудата и образуется пленка из плотных альбуминатов, которая защищает чувствительные нервные окончания слизистой оболочки или ожоговой поверхности от действия раздражающих веществ. Уменьшается боль, происходит местное сужение кровеносных сосудов, уменьшаются признаки воспаления.

Применяют растворы танина как вяжущее и противовоспалительное средство при воспалительных процессах слизистой оболочки полости рта, зева, гортани, носа (1—2% водные или глицериновые растворы для полоскания; 5—10% растворы для смазывания), при ожогах, пролежнях (3—10%).

При отравлениях алкалоидами или солями металлов проводят промывание желудка 0,5% водным раствором танина. Так как соединения танина с алкалоидами нестойки, необходимо сразу удалять раствор танина из желудка.

Растительные вяжущие средства

Дуба кора (Oak bark; cortex Quercus) содержит дубильные вещества (группа пирогаллола), которые, взаимодействуя с белками на поверхности слизистых оболочек или пораженной кожи, образуют защитную пленку. Противомикробное действие этих веществ связано с денатурацией белков микроорганизмов.

Отвар коры дуба — вяжущее, противовоспалительное, противомикробное средство. Применяют отвар коры дуба (1:10) для полосканий при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта, зева, глотки (гингивиты, стоматиты, фарингиты). Наружно отвар коры дуба (1:5) используют при лечении ожогов, язв.

Шалфея листья (folia Salviae officinalis) содержат дубильные вещества и эфирное масло, компонентами которого являются цинеол, борнеол, камфара. Настой листьев шалфея обладает вяжущими, противовоспалительными, антибактериальными и фунгистатическими свойствами.

Применяют настой листьев шалфея (15,0—200 мл) или жидкий экстракт шалфея (1 чайная ложка на 1/2 стакана воды) в виде полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта, глотки, гортани (стоматит, пародонтит, гингивит, глоссит, ангина, фарингит, тонзиллит, ларингит).

Ромашки цветки (Marticaria flowers; flowers Chamomillae recutitatae) содержат эфирное масло, флавоноиды, гликозиды, гидроксикумарины, камазулен (антиоксидантное действие), азулен (вяжущее действие), апигенин (спазмолитическое действие). Настой цветков ромашки (1:10) оказывает вяжущее, привовоспалительное, противомикробное, спазмолитическое, антиоксидантное и дезодорирующее действия.

В виде полосканий настой применяют при фарингитах, тонзиллитах, стоматитах, гингивитах. Внутрь настой цветков ромашки назначают при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах кишечника, энтероколитах, метеоризме, диарее; ректально — при спастических колитах, геморрое; наружно — при дерматитах, трофических язвах.

Ромазулан (Romasulan) — жидкость, содержащая экстракт цветков ромашки аптечной. Оказывает вяжущее, противовоспалительное и дезодорирующее действия. Применяют разведенный препарат (0,5 столовой ложки на 1 л воды) в виде полоскания при гингивитах, стоматитах; наружно — при дерматитах, трофических язвах; для спринцеваний — при вагинитах. Внутрь назначают при гастритах, колитах по 0,5 чайной ложки препарата, разведенного в 200 мл воды.

Зверобоя трава (herba Hyperici) содержит флавоноиды, азулен, эфирное масло. Отвар 1:20 и настойка зверобоя оказывают вяжущее и противовоспалительное действия. Применяются для полосканий при стоматитах, гингивитах, внутрь — при колитах.

Черники плоды (fructus Myrtilli) содержат около 7% дубильных веществ, яблочную и лимонную кислоты, красящее вещество (антоциан). Настой или отвар плодов черники оказывают вяжущее и бактерицидное действие и применяются при диарее, гастритах, энтероколитах.

Кроме того, препараты черники способствуют регенерации родопсина (светочувствительный пигмент сетчатки) и применяются (экстракт черники; комплексный препарат Чернега — капли для приема внутрь) при гемералопии, миопии, диабетической ретинопатии.

Черемухи плоды (fructus Padi avii) содержат около 1,7% дубильных веществ, яблочную и лимонную кислоты. Семена содержат амигдалин и горькоминдальное масло. Применяют отвар или настой плодов черемухи 1:20 внутрь как вяжущие средства при диарее.

Кровохлебки корневища с корнями (rhizomata cum radicibus Sanguisorbae) содержат дубильные вещества, витамин C. Отвар и жидкий экстракт кровохлебки 15,0—200 мл назначают внутрь как вяжущие средства при колитах, диарее. Кроме того, эти препараты кровохлебки используют в качестве кровоостанавливающих средств при маточных кровотечениях.

Сушеницы топяной трава (herba Gnaphalii uliginosi) содержит дубильные вещества, каротин, витамин K. Настой травы сушеницы топяной 1:20 назначают внутрь в качестве вяжущего и противовоспалительного средства при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Лапчатки корневища (rhizomata Tormentillae), **змеевика корневища** (rhizomata Bistortae), **лабазника вязолистного цветки** (flores Filipendulae ulmariae) содержат дубильные вещества. Отвары лекарственного сырья этих растений назначают в виде полосканий при стоматитах, гингивитах. Отвар корневищ лапчатки применяют внутрь при диарее. Отвар цветков лабазника применяют наружно при экземах, нейродермитах.

Ольхи соплодия (fructus Alni) содержат танин и другие дубильные вещества. Настой соплодиев ольхи назначают внутрь при энтеритах, острых и хронических колитах.

Календулы цветки (flores Calendulae officinalis; ноготки) содержат дубильные вещества. Экстракт и таблетки назначают внутрь при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В виде мази

применяют как противовоспалительное, антибактериальное и стимулирующее грануляции средство для заживления ран, ожогов.

Череды трава (herba Bidentis) содержит дубильные вещества, полисахариды. Настой травы череды оказывает вяжущее, противовоспалительное и антисептическое действия. Разведенный настой используют в детской практике для ванн при экссудативных диатезах. Настой травы череды назначают также внутрь как мочегонное средство.

Неорганические вяжущие средства

Висмута субнитрат, висмута субгаллат, ксероформ, свинца ацетат, алюминия ацетат, квасцы, цинка сульфат оказывают в небольших концентрациях вяжущее и противомикробное действия.

Как вяжущие и противомикробные средства их применяют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи:

- висмута субнитрат, висмута субгаллат, ксероформ — в виде мазей;
- свинца ацетат, алюминия ацетат и квасцы — в виде промываний и примочек;
- цинка сульфат — в виде глазных капель при конъюнктивитах и в виде промываний при уретритах, вагинитах.

Висмута субнитрат (Bismuth subnitrate; висмута нитрат основной) оказывает вяжущее, адсорбирующее, противовоспалительное и противомикробное действия. В виде 5—10% мазей, присыпок применяют при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

В таблетках Викаир, Викалин висмута субнитрат назначают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гастритах. Препарат оказывает защитное действие на слизистую оболочку и подавляет рост *Helicobacter pylori*.

Висмута субгаллат (Bismuth subgallate; дерматол) применяют в качестве вяжущего средства при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи (язвы, экземы, дерматиты) в виде 10% мази, присыпки, ректальных суппозиториев.

Ксероформ (Xeroformium) — трибромфенолат висмута основного с окисью висмута. В качестве вяжущего и антисептического средства применяют в виде мази (3—10%), присыпки. Входит в состав мази по А. В. Вишневскому.

Свинца ацетат (Plumbum acetate) денатурирует белки, образует плотные альбуминаты. В виде 0,25—0,5% растворов применяют для примочек, спринцеваний, компрессов при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Алюминия ацетат (Aluminium acetate) в виде 8% раствора (жидкость Бурова) применяют как вяжущее и противовоспалительное средство, в частности при наружном отите. При разведении в 10—20 раз препарат используют для примочек, полосканий, спринцеваний при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Квасцы (Alumen) — калия-алюминия сульфат. В виде 0,5—1% растворов применяют как вяжущее и противовоспалительное средство для промываний, примочек при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи.

В составе карандаша (Stilus haemostaticus) применяют как кровоостанавливающее средство для прижиганий порезов после бритья.

Цинка сульфат (Zinc sulfate) в растворах оказывает вяжущее и антисептическое действие. В виде 0,1—0,5% растворов применяют при конъюнктивитах (глазные капли), при ларингите (смазывание), для спринцеваний при уретритах и вагинитах.

Поликрезулен (Policresulen; ваготил) — сополимер гидроксиметилбензолсульфокислоты с формальдегидом. Препарат в виде раствора обладает вяжущими, прижигающими, бактерицидными, фунгицидными, противопротозойными свойствами.

При эрозиях шейки матки тампоны, пропитанные препаратом, накладывают на эрозивную поверхность. Поликрезулен коагулирует некротическую ткань, способствует ее отделению от нормальной ткани и ускоряет регенерацию эпителия. При вагинитах, вызванных трихомонадами, грибами *Candida*, проводят спринцевания разведенным раствором (5—15 мл исходного раствора на 1 л воды). Разведенный раствор используют при лечении трещин слизистых оболочек, язв, ожогов.

5.3. Адсорбирующие средства

Уголь активированный (Charcoal activated; Carbo activatus) — уголь растительного или животного происхождения, специально измельченный и обладающий поэтому большой адсорбирующей поверхностью.

Назначают уголь активированный в виде взвеси в воде при отравлении алкалоидами, солями металлов *(с. 494)*, при пищевых интоксикациях. Адсорбируя токсические вещества, уголь активированный препятствует их всасыванию в желудочно-кишечном тракте и проявлению их резорбтивного токсического действия. Таблетки активированного угля назначают внутрь при метеоризме (газах в кишечнике) по 1—2 таблетки 3—4 раза в день.

Цинка оксид (Zinc oxide) — адсорбирующее, вяжущее, подсушивающее, противомикробное средство. Применяют в виде цинковой пасты (Pasta Zinci) при дерматитах, поверхностных ранах, ожогах.

Диосмектит (Diosmectite; смекта) выпускается в пакетах по 3 г; разводят в 1/2 стакана воды. Принимают внутрь 2 раза в сутки при острой или хронической диарее. Препарат не всасывается в желудочно-кишечном тракте; обладает адсорбирующими свойствами; связывается с гликопротеинами слизи и увеличивает продолжительность ее действия (улучшает слизистый барьер). В терапевтических дозах на моторику желудочно-кишечного тракта не влияет.

Глава 6. Вещества, возбуждающие чувствительные нервные окончания

Различные фармакологические вещества, возбуждающие чувствительные рецепторы, могут обладать разной степенью избирательности действия.

Вещества, которые оказывают универсальное стимулирующее действие на различного рода рецепторы, называют раздражающими средствами.

Кроме того, существуют группы веществ, оказывающих избирательное стимулирующее действие на определенные рецепторы. К таким веществам относятся горечи (избирательно стимулируют вкусовые рецепторы), рвотные средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка), многие слабительные средства (избирательно стимулиру-

ют рецепторы кишечника). Сведения об этих веществах помещены в разделе *«Средства, влияющие на функции органов пищеварения»*. В разделе *«Средства, влияющие на функции органов дыхания»* приведены отхаркивающие средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка).

6.1. Раздражающие средства

К раздражающим средствам относятся раствор аммиака, горчичное эфирное масло, 20—40% этанол (этиловый спирт), ментол, перцовый пластырь, мазь Финалгон и др.

Раздражающие средства, возбуждая чувствительные рецепторы, способны вызывать **рефлекторные реакции**. Так, при вдыхании паров аммиака раздражаются рецепторы верхних дыхательных путей и рефлекторно (через чувствительные нервные волокна) стимулируется центральная нервная система.

Аммиак (Ammonia) обладает раздражающими, антисептическим и моющими свойствами.

Раствор аммиака 10% (Solutio Ammonii caustici 10%; нашатырный спирт) используют при обмороках. Вату, смоченную раствором аммиака, подносят к носу больного; вдохнув пары аммиака, больной обычно приходит в сознание. При этом следует помнить, что большие количества паров аммиака могут вызывать и нежелательные рефлексы, например резкое урежение сокращений сердца, остановку дыхания. В качестве антисептика раствор аммиака 10% используют для мытья рук медицинского персонала перед хирургическими операциями (25 мл на 5 л воды).

Другим полезным эффектом раздражающих средств является их **отвлекающее действие**. При воздействии на рецепторы кожи раздражающие вещества оказывают благоприятное действие на внутренние органы, мышцы, суставы, имеющие сопряженную иннервацию с данным участком кожи.

Отвлекающий эффект проявляется в том, что при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, нервов, суставов раздражающие вещества, воздействуя на рецепторы кожи:

1) уменьшают болевые ощущения;
2) улучшают функциональное состояние пораженных органов или тканей (улучшают трофику тканей).

Примером использования отвлекающего действия может быть применение **горчичников** (Charta Sinapisata) — листков бумаги, покрытых смесью, содержащей обезжиренные семена горчицы.

Горчицы семена (semen Sinapis) содержат гликозид синигрин и фермент мирозин. Наложение горчичников на соответствующие участки кожи уменьшает боль и способствует более быстрому выздоровлению. Раздражающим веществом в данном случае является горчичное эфирное масло, выделяемое при применении горчичников.

Горчичники перед употреблением помещают на 5—15 мин в теплую воду (примерно 38 °С). При этом происходит ферментативная реакция: под влиянием мирозина из синигрина высвобождается эфирное горчичное масло, обладающее острым и сильным запахом и раздражающими свойствами. Если поместить горчичник в очень горячую или, наоборот, холодную воду, реакция не происходит и горчичник не оказывает раздражающего действия.

Применяют горчичники (накладывают на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную с пораженными тканями иннервацию) при воспалительных заболеваниях легких, миозитах, невралгиях.

Этанол (Ethanol; спирт этиловый, Spiritus aethylicus) в качестве раздражающего средства используют в концентрации 40% для смачивания компрессов. Именно в этой концентрации этанол оказывает выраженное раздражающее действие (в детской практике используют меньшие концентрации этанола — 20%).

Ментол (Mentholum) — компонент эфирного масла мяты перечной. При местном применении оказывает раздражающее, обезболивающее и слабое антисептическое действие. При зудящих дерматозах применяют 0,5% спиртовой раствор ментола или 1% мазь. При невралгиях, миалгиях, артралгиях местно применяют 2% спиртовой раствор ментола. При назначении внутрь ментол оказывает спазмолитическое, желчегонное, противорвотное действия.

Валидол (Validolum) — 25% раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты. При стенокардии валидол назначают сублингвально (4—5 капель на кусочке сахара). Раздражая рецепторы подъязычной области, ментол может вызвать рефлекторное расширение сосудов сердца.

Ментоловый карандаш (Stilus Mentholi) применяют в качестве обезболивающего средства при мигрени (карандашом натирают виски).

Нонивамид + никобоксил (Nonivamid + Nicoboxil; мазь Финалгон) — комбинированный препарат в виде мази. Содержит в качестве действующих начал раздражающее вещество нонивамид и сосудорасширяющее вещество никобоксил (бутоксиэтаноловый эфир никотиновой кислоты). При нанесении на кожу мазь вызывает гиперемию кожи, чувство жжения и оказывает отвлекающее, обезболивающее действия. Эффект наступает через несколько минут, максимум через 20—30 мин, длительность действия — 3—6 ч. Применяют препарат при миалгиях, артралгиях, невритах, ишиасе, люмбаго, спортивных травмах и растяжениях.

Растительные раздражающие средства

Мяты перечной листья (folia Menthae piperitae) содержат 1% эфирного масла, в состав которого входит ментол, а также эфиры изовалериановой кислоты, которые оказывают седативное действие. Препараты из листьев мяты перечной оказывают рефлекторное спазмолитическое и желчегонное действия, а также обладают слабыми седативными свойствами.

Применяют настой из листьев мяты перечной, настойку и **масло мяты перечной** (Oleum Menthae piperitae; входит в состав валокордина) при кардиалгии, спазмах кишечника, холецистите, желчнокаменной болезни, неврозах, расстройствах сна, морской и воздушной болезни, в качестве карминативных (ветрогонных) и дезодорирующих средств.

Перца стручкового плоды (fructus Capsici) содержат алкалоид капсаицин, обладающий раздражающими, отвлекающими и противомикробными свойствами. Применяют настойку или экстракт перца стручкового для растираний при невралгиях, радикулитах, миозитах, люмбоишалгии.

Перцовый лейкопластырь (Emplastrum Capsici) содержит густые экстракты стручкового перца и белладонны с настойкой арники. Пластырь наклеивают на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную иннервацию с пораженной тканью. Оказывает раздражающее и болеутоляющее действие при невралгиях, радикулитах, миозитах, люмбаго.

Терпентинное масло (Turpentine oil; Oleum Terebinthinae rectificatum; скипидар) обладает раздражающими свойствами. Наружно в линиментах применяют для растираний при артралгиях, миалгиях, невралгиях.

Арники цветки (flores Arnicae) содержат эфирное масло, арницин, камедь, минеральные соли. Настой цветков арники в составе мази и экстракт арники горной в составе геля применяют при лечении травм, ушибов, растяжений. При применении этих препаратов раздражаются рецепторы кожи, способствуя высвобождению энкефалинов, эндорфинов гистамина. Уменьшается боль, улучшается местный кровоток, ускоряется рассасывание гематом. Настойку арники применяют как кровоостанавливающее средство при кровотечениях в акушерской и гинекологической практике.

Эвкалиптовое масло (Eucalyptus oil) — эфирное масло; содержит эвкалиптол, пинен, миртенол. При местном применении оказывает раздражающее и обезболивающее действия. Применяют при миалгиях, артралгиях, невралгиях. При ингаляционном применении оказывает отхаркивающее, муколитическое, бактерицидное и фунгицидное действия, которые используют при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей.

Вещества, влияющие на эфферентную иннервацию

Эфферентная (центробежная) иннервация представлена:

1) двигательными (соматическими) нервными волокнами (иннервируют скелетные мышцы);
2) вегетативными нервами (иннервируют внутренние органы, железы, кровеносные сосуды).

Двигательные нервные волокна представляют собой аксоны мотонейронов, расположенных в головном и спинном мозге. Возбуждение мотонейронов по двигательным нервным волокнам передается к скелетным мышцам и вызывает их сокращение.

В вегетативной нервной системе различают симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Внутренние органы и многие железы иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами.

Большинство кровеносных сосудов получают только симпатическую иннервацию.

Симпатические нервные волокна берут начало от нейронов боковых рогов серого вещества грудного и поясничного отделов спинного мозга. Покинув спинной мозг, эти волокна оканчиваются в симпатических ганглиях (симпатические ганглии расположены вне иннервируемых органов). В ганглиях окончания указанных волокон (их называют преганглионарными симпатическими волокнами) контактируют с нервными клетками ганглиев (ганглионарные нейроны). Аксоны ганглионарных нейронов (постганглионарные симпатические волокна) выходят за пределы ганглиев и оканчиваются на клетках иннервируемых органов и тканей.

Парасимпатические нервные волокна берут начало от нейронов стволовой части головного мозга (ядра III, VII, IX и X пар черепно-мозговых нервов) и от нейронов крестцовой части спинного мозга. Эти волокна (преганглионарные парасимпатические) оканчиваются в парасимпатических ганглиях, которые расположены обычно в толще иннервируемых органов. В парасимпатических ганглиях окончания преганглионарных волокон контактируют с ганглионарными нервными клетками. Аксоны ганглионарных клеток (постганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются на клетках иннервируемых органов.

Основные эффекты возбуждения симпатической иннервации:

- расширение зрачков глаз (сокращение радиальной мышцы радужки);
- стимуляция деятельности сердца:
  - —усиление сокращений сердца;
  - —учащение сокращений сердца;
  - —облегчение атриовентрикулярной проводимости;
- сужение кровеносных сосудов;
- повышение артериального давления (увеличение сердечного выброса и сужение кровеносных сосудов).

Основные эффекты возбуждения парасимпатической иннервации:

- сужение зрачков глаз (сокращение круговой мышцы радужки);
- спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы);
- урежение сокращений сердца;
- затруднение атриовентрикулярной проводимости;
- повышение тонуса гладких мышц внутренних органов — бронхов, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря (за исключением сфинктеров);
- увеличение секреции бронхиальных и пищеварительных желез (слюнные железы, железы желудочно-кишечного тракта).

Общая схема эфферентной иннервации представлена на *рис. 17*.

Фармакологические вещества, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области синапсов (ганглионарные синапсы, нейроэффекторные синапсы, нервно-мышечные синапсы).

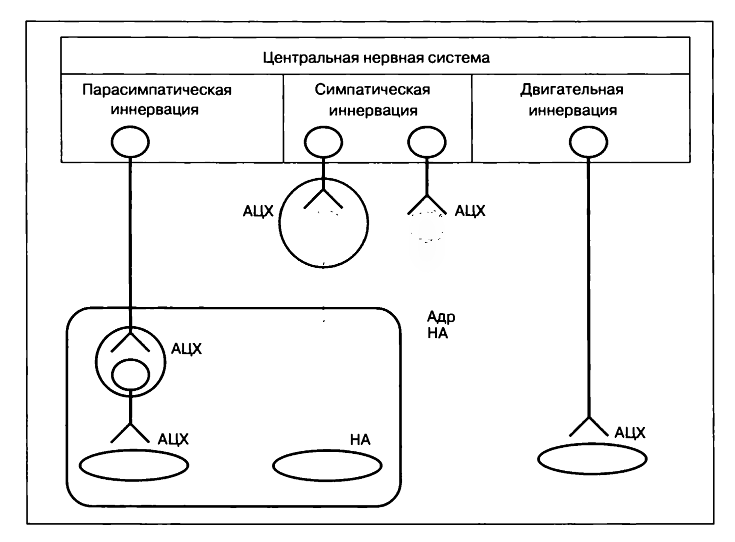


Рис. 17. Схема эфферентной иннервации

АЦХ — ацетилхолин; Адр — адреналин (выделяется хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников); НА — норадреналин.

В большинстве синапсов эфферентной иннервации возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Эти синапсы называются холинергическими.

Ацетилхолин передает возбуждение в парасимпатических ганглиях и в синапсах, которые образованы окончаниями постганглионарных парасимпатических волокон и клетками эффекторных органов (парасимпатические нейроэффекторные синапсы).

Ацетилхолин передает возбуждение в симпатических ганглиях.

Нейронам симпатических ганглиев родственны хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников. Эти клетки также получают холинергическую иннервацию, но в отличие от нейронов симпатических ганглиев не имеют аксонов и выделяют в основном адреналин (А-клетки) и в меньшей степени — норадреналин (N-клетки). Ацетилхолин стимулирует холинорецепторы хромаффинных клеток и усиливает выделение адреналина и норадреналина.

Ацетилхолин передает возбуждение в нервно-мышечных синапсах (контакты окончаний двигательных нервных волокон с волокнами скелетных мышц).

Нервные волокна, выделяющие ацетилхолин, называют холинергическими.

В большинстве синапсов, образованных окончаниями постганглионарных симпатических волокон и клетками эффекторных органов (симпатические нейроэффекторные синапсы), в качестве медиатора действует норадреналин — норадренергические синапсы (часто эти синапсы называют адренергическими, так как раньше считали, что медиатором в них является адреналин). Норадренергическими называют и нервные волокна, выделяющие норадреналин.

Большая часть потовых желез получает атипичную симпатическую иннервацию — постганглионарные симпатические волокна выделяют не норадреналин, а ацетилхолин (симпатическая холинергическая иннервация).

Глава 7. Вещества, действующие на холинергические синапсы

На *рис. 18* показана схема синапса, в котором возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме холинергических нервных окончаний из ацетилкоэнзима А и холина, путем активного транспорта проникает в везикулы и депонируется в везикулах.

При поступлении нервных импульсов происходит деполяризация мембраны нервного окончания, открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы. Ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму нервного окончания и способствуют взаимодействию белков мембраны везикул с белками пресинаптической мембраны. В результате везикулы встраиваются в пресинаптическую мембрану, открываются в сторону синаптической щели и высвобождают ацетилхолин.

Ацетилхолин возбуждает рецепторы постсинаптической мембраны (холинорецепторы) и расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и уксусную кислоту. Холин подвергается обратному захвату нервными окончаниями (обратный нейрональный захват) и вновь участвует в синтезе ацетилхолина.

Известны вещества, действующие на разные этапы холинергической передачи.

Везамикол блокирует вход ацетилхолина в везикулы.

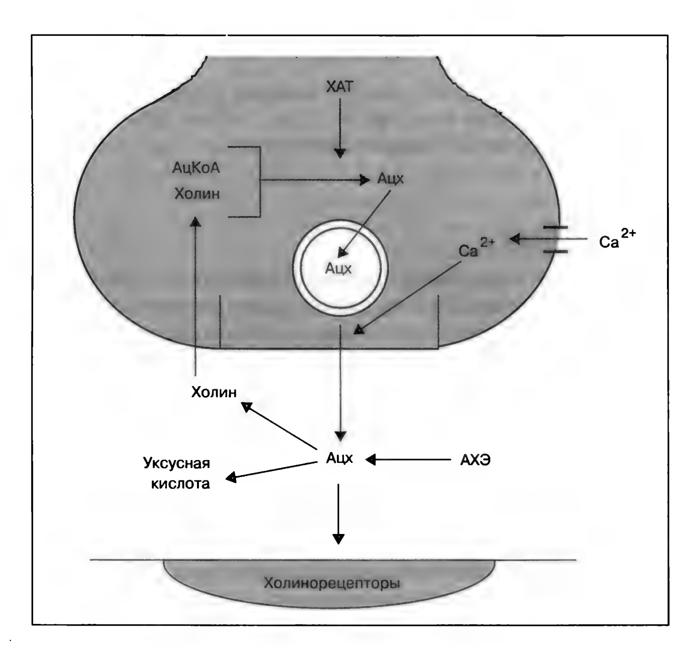


Рис. 18. Схема холинергического синапса

ХАТ — холинацетилтрансфераза; АцКоА — ацетилкоэнзим А; Ацх — ацетилхолин; АХЭ — ацетилхолинэстераза.

Ионы Mg^{2+} и аминогликозиды препятствуют входу Ca^{2+} в нервное окончание через потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы (аминогликозиды могут нарушать нервно-мышечную передачу).

Ботулинический токсин (токсин, выделяемый анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*) вызывает протеолиз белков мембраны везикул (синаптобревины) и белков внутренней поверхности пресинаптической мембраны (синтаксины), и поэтому препятствует соединению везикул с пресинаптической мембраной; нарушается выделение ацетилхолина из холинергического окончания (при ботулизме нарушается нервно-мышечная передача; в тяжелых случаях возможен паралич дыхательных мышц).

4-Аминопиридин блокирует K^{+}-каналы пресинаптической мембраны. Это способствует деполяризации мембраны и высвобождению ацетилхолина (4-аминопиридин облегчает нервно-мышечную передачу).

Антихолинэстеразные вещества ингибируют ацетилхолинэстеразу и таким образом препятствуют расщеплению ацетилхолина; холинергическая передача активируется.

Вещества, стимулирующие холинорецепторы, называют холиномиметиками (от греч. mimesis - подражание; эти вещества в своем действии «подражают» ацетилхолину).

Вещества, которые блокируют холинорецепторы, называют холиноблокаторами.

Гемихолиний препятствует обратному нейрональному захвату холина и таким образом уменьшает синтез ацетилхолина.

Средства, стимулирующие холинергические синапсы

Из средств, стимулирующих холинергические синапсы, в медицинской практике применяют вещества, которые стимулируют холинорецепторы — холиномиметики, а также антихолинэстеразные средства (блокируют ацетилхолинэстеразу).

7.1. Холиномиметики

Холинорецепторы разных синапсов проявляют неодинаковую чувствительность к фармакологическим веществам. Холинорецепторы клеток органов и тканей в нейроэффекторных парасимпатических синапсах проявляют повышенную чувствительность к возбуждающему действию мускарина (алкалоид грибов мухоморов). Эти холинорецепторы обозначают как **М-холинорецепторы** (мускариночувствительные холинорецепторы).

Остальные холинорецепторы эфферентной иннервации проявляют высокую чувствительность к стимулирующему действию никотина (Nicotine — алкалоид табака), поэтому их называют **N-холинорецепторами** (никотиночувствительные холинорецепторы). Различают два типа N-холинорецепторов: N_N-холинорецепторы (N-холинорецепторы нервных клеток; neural — нервный) и N_M-холинорецепторы (N-холинорецепторы волокон скелетных мышц; muscular — мышечный).

К N_N-холинорецепторам относят ганглионарные N-холинорецепторы, N-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев, а также N-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, которые выделяют адреналин и норадреналин. Такие же рецепторы находятся в каротидных клубочках (расположены в местах деления общих сонных артерий); при их стимуляции рефлекторно возбуждаются дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

К N_M-холинорецепторам относят N-холинорецепторы скелетных мышц.

Локализация различных холинорецепторов показана на *рис. 19*.

Как М-холинорецепторы, так и N-холинорецепторы имеются также в ЦНС.

В соответствии с делением холинорецепторов на М- и N-холинорецепторы холиномиметики делятся на:

- М-холиномиметики;
- N-холиномиметики;
- М-, N-холиномиметики (стимулируют М- и N-холинорецепторы).

М-холиномиметики

Различают подтипы М—холинорецепторов — M_1-, M_2- и M_3-холинорецепторы.

M_1-холинорецепторы локализованы в ЦНС, в энтерохромаффинных клетках желудка; M_2-холинорецепторы — в сердце; M_3-холинорецепторы — в гладких мышцах внутренних органов, железах и в эндотелии сосудов *(табл. 3)*.

При возбуждении M_1- и M_3-холинорецепторов через G_q-белки активируется фосфолипаза С, образуется инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3), который способствует высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического (эндоплазматического) ретикулума. Повышается уровень внутриклеточного Ca^{2+}, развиваются возбудительные эффекты.

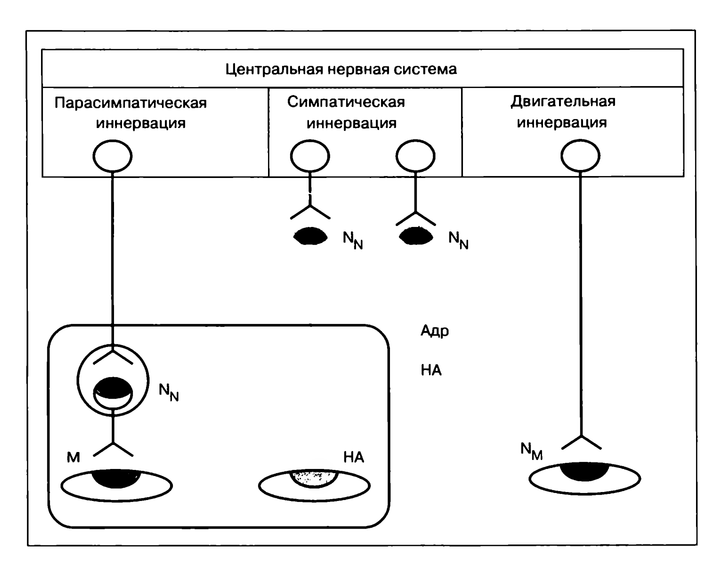


Рис. 19. Локализация холинорецепторов

Адр — адреналин; НА — норадреналин; М — М-холинорецепторы; N_N — N-холинорецепторы нейронального типа; N_M — N-холинорецепторы скелетных мышц.

При стимуляции M_2-холинорецепторов кардиомиоцитов через G_i-белки угнетается аденилатциклаза, снижается уровень цАМФ и, соответственно, активность протеинкиназы А и уровень внутриклеточного Ca^{2+}. Кроме того, при возбуждении M_2-холинорецепторов через G-белки активируются K^+-каналы, развивается гиперполяризация клеточной мембраны. Все это ведет к развитию тормозных эффектов.

Таблица 3. Локализация подтипов М-холинорецепторов

Органы и ткани	M_1	M_2	M_3
ЦНС	+	—	—
Круговая мышца радужки	—	—	+
Ресничная (цилиарная) мышца	—	—	+
Кардиомиоциты	—	+	—
Эндотелий кровеносных сосудов[1]	—	—	+
Гладкие мышцы бронхов, ЖКТ	—	—	+
Слюнные, бронхиальные, потовые железы	—	—	+
Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	+	—	—

[1] При стимуляции M_3-холинорецепторов эндотелия кровеносных сосудов высвобождается эндотелиальный релаксирующий фактор — NO; сосуды расширяются.

M_2-холинорецепторы имеются также на окончаниях постганглионарных парасимпатических (холинергических) волокон; при возбуждении пресинаптических M_2-холинорецепторов снижается высвобождение медиатора ацетилхолина.

M_2-холинорецепторы имеются и на окончаниях норадренергических волокон; при возбуждении пресинаптических M_2-холинорецепторов норадренергических нервных окончаний снижается высвобождение медиатора норадреналина.

Мускарин (Muscarine) – алкалоид мухоморов, четвертичное аммониевое соединение (полярное соединение).

Через гематоэнцефалический барьер мускарин не проникает, и поэтому на ЦНС существенного влияния не оказывает.

Мускарин стимулирует все подтипы М-холинорецепторов.

В связи со стимуляцией M_1-холинорецепторов энтерохромаффинных клеток желудка мускарин увеличивает выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты *(рис. 67; с. 286)*.

В связи со стимуляцией M_2-холинорецепторов мускарин урежает сокращения сердца (вызывает брадикардию) и затрудняет атриовентрикулярную проводимость.

В связи со стимуляцией M_3-холинорецепторов мускарин:

1) суживает зрачки глаз (вызывает сокращение круговой мышцы радужки);
2) вызывает спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы ведет к расслаблению цинновой связки; хрусталик становится более выпуклым, глаз устанавливается на ближнюю точку видения);
3) повышает тонус гладких мышц внутренних органов (бронхи, желудочно-кишечный тракт и мочевой пузырь, за исключением сфинктеров);
4) увеличивает секрецию бронхиальных, пищеварительных и потовых желез;
5) снижает тонус кровеносных сосудов (большинство сосудов не получают парасимпатической иннервации, но содержат неиннервируемые M_3-холинорецепторы; стимуляция M_3-холинорецепторов эндотелия сосудов ведет к высвобождению NO, который вызывает расслабление гладких мышц сосудов).

В медицинской практике мускарин не применяют. Фармакологическое действие мускарина может проявляться **при отравлении мухоморами**. Отмечаются сужение зрачков глаз, сильное слюнотечение и потоотделение, чувство удушья (усиленная секреция бронхиальных желез и повышение тонуса бронхов), брадикардия, снижение артериального давления, спастические боли в животе, рвота, диарея.

В разных видах мухоморов содержание мускарина различно. В связи с действием других алкалоидов мухоморов (мусцимол и др.) возможно возбуждение центральной нервной системы – беспокойство, бред, галлюцинации, судороги.

При лечении отравлений мухоморами проводят промывание желудка, дают солевое слабительное. Для ослабления действия мускарина вводят М-холиноблокатор атропин. Если преоб-

ладают симптомы возбуждения ЦНС, атропин не используют. Для уменьшения явлений возбуждения ЦНС применяют препараты бензодиазепинов (диазепам и др.).

Из М-холиномиметиков в практической медицине используют пилокарпин, ацеклидин и бетанехол.

Пилокарпин (Pilocarpine) – алкалоид кустарника Pilocarpus Jaborandi, произрастающего в Южной Америке. Препарат применяют в основном местно в глазной практике (схема глаза показана на рис. 20). Пилокарпин суживает зрачки глаз и вызывает спазм аккомодации (увеличивает кривизну хрусталика).

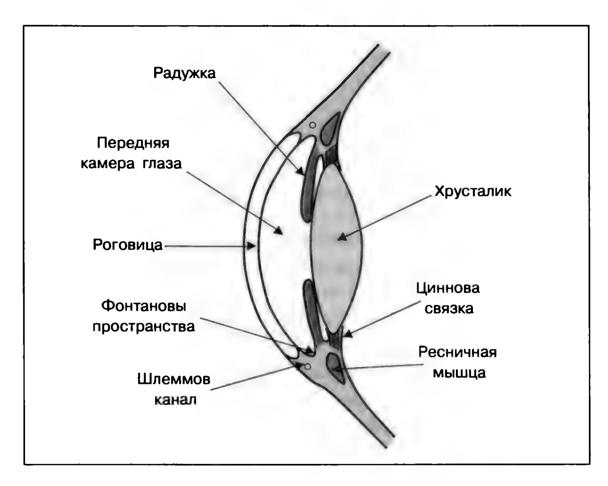


Рис. 20. Схема глаза

Сужение зрачков глаз (миоз) наступает в связи с тем, что пилокарпин вызывает сокращение круговой мышцы радужки (иннервируется парасимпатическими волокнами). Пилокарпин стимулирует M_3-холинорецепторы круговой мышцы радужки; круговая мышца сокращается – зрачок суживается. После закапывания раствора пилокарпина (глазные капли) в конъюнктивальный мешок сужение зрачка начинается через 10 мин, максимальный эффект достигается через 30 мин. Величина зрачка восстанавливается до исходной через 6 ч.

Пилокарпин увеличивает кривизну хрусталика. Это связано с тем, что пилокарпин стимулирует M_3-холинорецепторы ресничной (цилиарной) мышцы и вызывает ее сокращение. Ресничная мышца образует кольцо, внутри которого находится хрусталик. Циннова связка (ресничный поясок) соединяет капсулу хрусталика по всему его периметру с ресничной мышцей.

При сокращении ресничной мышцы циннова связка расслабляется и хрусталик стремится принять идеальную форму шара. Кривизна хрусталика увеличивается, повышается его преломляющая способность, глаз устанавливается на ближнюю точку видения (человек хорошо видит ближние предметы и плохо – дальние). Такое явление называют **спазмом аккомодации** *(рис. 21)*. При этом возникает макропсия (видение предметов в увеличенном размере).

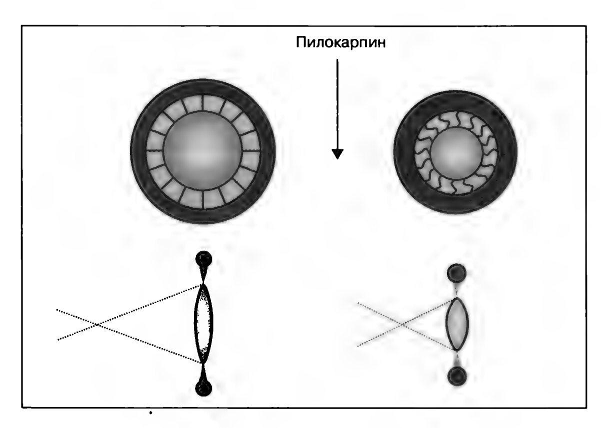


Рис. 21. Влияние пилокарпина на аккомодацию

В офтальмологии пилокарпин в виде глазных капель (по 1 капле 4—6 раз в сутки), глазной мази, глазных пленок применяют при глаукоме — заболевании, которое проявляется повышением давления внутриглазной жидкости и может вести к нарушениям зрения.

Различают закрытоугольную (узкоугольную) и открытоугольную (широкоугольную) формы глаукомы.

Внутриглазная жидкость образуется в ресничном теле за счет:

1) ее секреции эпителиальными клетками ресничного тела;
2) фильтрации плазмы крови через капилляры ресничного тела.

Далее внутриглазная жидкость поступает в заднюю камеру глаза (между хрусталиком и задней поверхностью радужки) и через зрачок — в переднюю камеру глаза (между роговицей и передней поверхностью радужки).

Отток внутриглазной жидкости из передней камеры глаза происходит через угол передней камеры, в котором расположена гребешковая (гребенчатая) связка. Через промежутки (крипты) между трабекулами гребешковой связки (фонтановы пространства) происходит отток внутриглазной жидкости, которая далее поступает в шлеммов канал (венозный синус склеры). Трабекуло-каналикулярный отток составляет примерно 80% оттока внутриглазной жидкости; около 20% составляет увеосклеральный отток (отток внутриглазной жидкости через мягкую сосудистую оболочку внутренней поверхности склеры).

При **закрытоугольной (узкоугольной) форме** глаукомы угол передней камеры глаза (между роговицей и радужкой) узкий. При расширении зрачка (расслабление круговой мышцы радужки и сокращение радиальной мышцы радужки) радужка заполняет угол передней камеры и препятствует оттоку внутриглазной жидкости — внутриглазное давление повышается.

Пилокарпин вызывает сужение зрачков и таким образом облегчает доступ внутриглазной жидкости в угол передней камеры глаза, улучшает трабекуло-каналикулярный отток внутриглазной жидкости; при этом повышенное внутриглазное давление снижается. Снижение внутриглазного давления при действии пилокарпина начинается через 10—30 мин и продолжается 4—6 ч.

При **открытоугольной (широкоуголной) форме** глаукомы угол передней камеры глаза широк и расширение зрачка не ограничивает отток внутриглазной жидкости. Но отток внутриглазной жидкости снижается за счет уменьшения промежутков между трабекулами гребешковой связки (фонтановы пространства).

При открытоугольной глаукоме пилокарпин может улучшать отток внутриглазной жидкости за счет того, что при сокращении цилиарной мышцы напряжение передается на трабекулы гребешковой связки. Происходит расширение трабекулярной зоны; при этом промежутки между трабекулами (фонтановы пространства) увеличиваются, улучшается отток внутриглазной жидкости.

Иногда пилокарпин в малых дозах (5 мг) назначают внутрь для стимуляции секреции слюнных желез при ксеростомии (сухость рта), вызванной лучевой терапией опухолей головы или шеи.

Ацеклидин (Aceclidine) — синтетическое соединение, отличающееся от пилокарпина меньшей токсичностью. Ацеклидин вводят под кожу при атонии кишечника и мочевого пузыря.

Бетанехол (Bethanechol) — синтетический М-холиномиметик, который применяют внутрь и под кожу при послеоперационной атонии кишечника или мочевого пузыря.

N-холиномиметики

N-холиномиметиками называют вещества, возбуждающие N-холинорецепторы (никотиночувствительные холинорецепторы).

N-холинорецепторы непосредственно связаны с Na^+-каналами. При возбуждении N-холинорецепторов Na^+-каналы открываются, вход Na^+ ведет к деполяризации и возбудительным эффектам.

N_N-холинорецепторы находятся в нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках. Кроме того, N_N-холинорецепторы обнаружены в ЦНС, в частности в клетках Реншоу, которые оказывают тормозное влияние на мотонейроны спинного мозга.

N_M-холинорецепторы локализованы в нервно-мышечных синапсах (в концевых пластинках скелетных мышц); при их стимуляции происходит сокращение скелетных мышц.

Никотин (Nicotine) — алкалоид из листьев табака; бесцветная жидкость, которая на воздухе приобретает коричневый цвет. По химической структуре никотин — третичный амин.

N

CH_3

N

Никотин хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, дыхательных путей, через кожу. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Большая часть никотина (80—90%) метаболизируется в печени. Никотин и его метаболиты выводятся в основном почками. Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) — 1—1,5 ч. В период грудного вскармливания никотин выделяется молочными железами.

Никотин стимулирует в основном N_N-холинорецепторы и в меньшей степени N_M-холинорецепторы.

В действии никотина на синапсы, имеющие на постсинаптической мембране N-холинорецепторы, по мере увеличения дозы выделяют три фазы:

1) возбуждение;
2) деполяризационный блок (стойкая деполяризация постсинаптической мембраны);
3) недеполяризационный блок (связан с десенситизацией N-холинорецепторов).

При курении проявляется первая фаза действия никотина.

Никотин стимулирует нейроны симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинные клетки надпочечников, каротидные клубочки.

В связи с тем что никотин одновременно стимулирует на уровне ганглиев симпатическую и парасимпатическую иннервацию, некоторые эффекты никотина непостоянны. Так, обычно никотин вызывает миоз, тахикардию, но возможны и противоположные эффекты (мидриаз, брадикардия). Никотин обычно стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта, секрецию слюнных и бронхиальных желез.

Постоянным эффектом никотина является его сосудосуживающее действие (большинство сосудов получают только симпатическую иннервацию).

Никотин суживает сосуды, потому что:

1) стимулирует симпатические ганглии;
2) увеличивает выделение из хромаффинных клеток надпочечников адреналина и норадреналина, которые оказывают сосудосуживающее действие;
3) стимулирует N_N-холинорецепторы каротидных клубочков (рефлекторно активируется сосудодвигательный центр).

В связи с сужением сосудов никотин повышает артериальное давление.

При действии никотина на ЦНС регистрируют не только возбудительные, но и тормозные эффекты. В частности, стимулируя N_N-холинорецепторы клеток Реншоу, никотин может угнетать моносинаптические рефлексы спинного мозга (например, коленный рефлекс). Угнетающее действие никотина, связанное с возбуждением тормозных клеток, возможно и в высших отделах ЦНС.

N-холинорецепторы в синапсах ЦНС могут быть локализованы как на постсинаптических, так и на пресинаптических мембранах. Действуя на пресинаптические N-холинорецепторы, никотин стимулирует высвобождение медиаторов ЦНС — дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, β-эндорфина, а также секрецию некоторых гормонов (АКТГ, антидиуретический гормон). Продукцию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов никотин снижает.

У курильщиков никотин вызывает повышение настроения, приятное ощущение успокоения или активизации (зависит от типа высшей нервной деятельности). Повышает обучаемость. Улучшает решение простых задач, но ухудшает решение сложных задач. Повышает концентрацию внимания, бдительность, снижает стрессовые реакции, проявления депрессии, понижает аппетит и массу тела.

Эйфорию, вызываемую никотином, связывают с повышенным выделением дофамина, антидепрессивное действие и снижение аппетита — с выделением серотонина и норадреналина.

Курение. В сигарете содержится 6—11 мг никотина (смертельная доза никотина для человека 60 мг). За время курения сигареты в организм курильщика попадает 1—3 мг никотина. Токсическое действие никотина умеряется его быстрой элиминацией ($t_{1/2}$ — 1—1,5 ч). Кроме того, к никотину быстро развивается привыкание (толерантность).

Еще больший вред при курении наносят другие вещества (около 500), которые содержатся в табачном дыме и обладают токсическими (раздражающими, карциногенными) свойствами. Большинство курильщиков страдают воспалительными заболеваниями органов дыхания (ларингит, трахеит, бронхит). Рак легких у курильщиков бывает значительно чаще, чем у некурящих. Курение способствует развитию гастрита, язвенной болезни.

Никотин повышает в плазме крови уровни атерогенных липопротеинов — ЛПОНП и ЛПНП — и снижает уровень антиатерогенных ЛПВП. В связи с этим при курении быстрее развивается атеросклероз, повышается риск стенокардии, инфаркта миокарда.

Никотин вызывает сужение кровеносных сосудов, что способствует развитию артериальной гипертензии.

При курении повышается риск возникновения тромбозов, остеопороза (особенно у женщин старше 40 лет).

Курение во время беременности может приводить к спонтанным абортам, преждевременным родам, снижению массы плода, повышению послеродовой смертности детей, отставанию детей в физическом и психическом развитии.

К никотину развивается психическая зависимость. При прекращении курения курильщики испытывают тягостные ощущения: ухудшение настроения, нервозность, беспокойство, напряженность, раздражительность, страх, агрессивность, расстройство сна, снижение концентрации внимания, снижение познавательных способностей, депрессию, повышение аппетита и массы тела. Наиболее выражены симптомы отмены через 24—48 ч после прекращения курения и затем уменьшаются примерно в течение двух недель.

Многие курильщики, понимая вред курения, тем не менее не могут избавиться от этой вредной привычки.

Для того чтобы уменьшить неприятные ощущения при прекращении курения, рекомендуют:

- жевательную резинку, содержащую никотин (Никоретте; содержит 2 или 4 мг никотина);
- специальный пластырь, равномерно выделяющий небольшие количества никотина в течение 24 ч (наклеивается на здоровые участки кожи);
- мундштук, содержащий картридж с раствором никотина и ментолом (при вдыхании воздуха через мундштук никотин всасывается в полости рта).

Указанные препараты никотина пробуют использовать также в качестве лекарственных средств при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, неспецифическом язвенном колите, синдроме Туретта (моторные и вокальные тики у детей) и некоторых других патологических состояниях.

Острое отравление никотином проявляется такими симптомами, как тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головная боль, головокружение, потливость, нарушения зрения и слуха, дезориентация. В тяжелых случаях развивается коматозное состояние, нарушается дыхание, падает артериальное давление. В качестве лечебных мероприятий проводят промывание желудка, назначают внутрь активированный уголь, принимают меры борьбы с сосудистым коллапсом и нарушениями дыхания.

Цитизин (Cytisine; алкалоид ракитника — Cytisus laburnum) и **лобелин** (Lobeline; алкалоид лобелии) сходны по строению и действию с никотином, но отличаются меньшей активностью и токсичностью.

Цитизин в составе таблеток Табекс и лобелин в составе таблеток Лобесил применяют для облегчения отвыкания от курения.

Цититон (0,15% раствор цитизина) и раствор лобелина иногда вводят внутривенно в качестве рефлекторных стимуляторов дыхания при асфиксии новорожденных, при травмах. Стимулирующее действие продолжается несколько минут.

М-, N-холиномиметики

К М-, N-холиномиметикам прежде всего следует отнести ацетилхолин — медиатор, с помощью которого передается возбуждение во всех холинергических синапсах. По химической структуре ацетилхолин — четвертичный амин (полярное соединение).

$$H_3C-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

Ацетилхолин одновременно возбуждает М- и N-холинорецепторы. Преобладает действие ацетилхолина на М-холинорецепторы. Поэтому обычно проявляется мускариноподобное действие ацетилхолина. Ацетилхолин оказывает выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему:

1) урежает сокращения сердца (отрицательное хронотропное действие);
2) ослабляет сокращения предсердий и в меньшей степени желудочков (отрицательное инотропное действие);
3) затрудняет проведение импульсов в атриовентрикулярном узле (отрицательное дромотропное действие);
4) расширяет кровеносные сосуды.

Большинство кровеносных сосудов не получают парасимпатической иннервации, но содержат в эндотелии и в гладких мышцах неиннервируемые M_3-холинорецепторы. При возбуждении ацетилхолином M_3-холинорецепторов эндотелия из эндотелиальных клеток высвобождается эндотелиальный релаксирующий фактор — NO, который вызывает расширение кровеносных сосудов (при удалении эндотелия ацетилхолин сужает сосуды). Кроме того, ацетилхолин может уменьшать сосудосуживающее влияние симпатической иннервации (стимулирует M_2-холинорецепторы на окончаниях симпатических адренергических волокон и за счет этого уменьшает выделение норадреналина).

В связи с брадикардией и расширением артериальных сосудов ацетилхолин в эксперименте при внутривенном введении выраженно снижает артериальное давление. Но если блокировать М-холинорецепторы атропином, большие дозы ацетилхолина вызывают не снижение, а повышение артериального давления *(рис. 22)*.

На фоне блокады М-холинорецепторов проявляется никотиноподобное действие ацетилхолина — возбуждение симпатических ганглиев и хромаффинных клеток надпочечников — высвобождение норадреналина и адреналина, которые суживают кровеносные сосуды.

Ацетилхолин повышает тонус бронхов, стимулирует моторику кишечника, повышает тонус детрузора мочевого пузыря, увеличивает секрецию бронхиальных, пищеварительных и потовых желез.

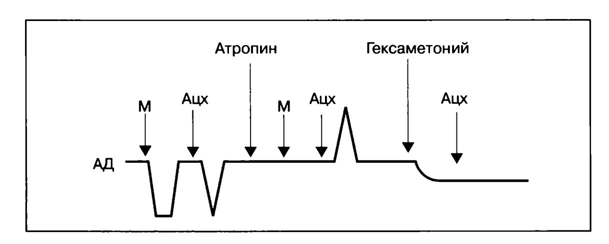


Рис. 22. Влияние холинергических средств на артериальное давление

М — мускарин; Ацх — ацетилхолин.

Ацетилхолина хлорид (Acetylcholine chloride) — лекарственный препарат ацетилхолина. В клинике препарат используют редко в значительной степени из-за кратковременности его действия. После внутримышечного введения препарат действует несколько минут, так как быстро инактивируется холинэстеразой плазмы крови и ацетилхолинэстеразой. Иногда ацетилхолин вводят под кожу или внутримышечно (внутривенно вводить нельзя из-за возможной резкой гипотензии и остановки сердца) при спазмах артерий сетчатки, эндартериите, перемежающейся хромоте, атонии кишечника или мочевого пузыря.

В офтальмологической практике при операции удаления хрусталика раствор ацетилхолина наносят на поверхность радужки для обеспечения кратковременного миоза после высвобождения хрусталика.

Ацетилхолин — излюбленный препарат для экспериментальной практики; кратковременность его действия позволяет вводить препарат в течение исследования многократно.

Путем некоторого изменения структуры ацетилхолина был получен **карбахол** (Carbachol; карбахолин), который не разрушается ацетилхолинэстеразой и действует более продолжительно. Растворы карбахола иногда используют в виде глазных капель при закрытоугольной глаукоме. Снижение внутриглазного давления при действии карбахола начинается через 20—30 мин и продолжается 4—8 ч.

7.2. Антихолинэстеразные вещества

Антихолинэстеразные вещества получили свое название в связи с их способностью ингибировать холинэстеразы. Антихолинэстеразные вещества ингибируют ацетилхолинэстеразу (фермент, гидролизующий ацетилхолин в холинергических синапсах) и холинэстеразу плазмы крови (бутирилхолинэстераза; ложная холинэстераза; псевдохолинэстераза).

Ингибируя ацетилхолинэстеразу в холинергических синапсах, антихолинэстеразные вещества препятствуют гидролизу ацетилхолина и в связи с этим значительно усиливают и удлиняют действие ацетилхолина. Непосредственно на холинорецепторы антихолинэстеразные вещества либо совсем не действуют, либо это действие выражено незначительно.

Таким образом, при введении в организм антихолинэстеразных веществ все возникающие при этом эффекты обусловлены действием эндогенного ацетилхолина. При этом отмечаются сужение зрачков глаз, спазм аккомодации, брадикардия, повышение тонуса гладких мышц вну-

тренних органов (бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря), увеличение секреции бронхиальных, пищеварительных, потовых желез.

Отчетливо выражено стимулирующее влияние антихолинэстеразных веществ на нервно-мышечные синапсы, в связи с чем эти вещества повышают тонус скелетных мышц.

Те антихолинэстеразные вещества, которые легко проникают через гематоэнцефалический барьер, оказывают возбуждающее действие на ЦНС.

Различают антихолинэстеразные вещества обратимого и необратимого действия.

К **антихолинэстеразным веществам обратимого действия** относят физостигмин, неостигмин, пиридостигмин, эдрофоний, галантамин, ривастигмин, донепезил. Указанные вещества (за исключением эдрофония) обратимо связываются с анионным и эстеразным центрами ацетилхолинэстеразы и ингибируют активность фермента в течение нескольких часов. Эдрофоний взаимодействует только с анионным центром фермента и действует примерно 10 мин.

Физостигмин (Physostigmine) — алкалоид калабарских бобов, произрастающих в Западной Африке, — был первым антихолинэстеразным веществом, примененным в медицинской практике. Растворы физостигмина иногда используют в глазной практике при глаукоме в качестве средства, суживающего зрачки и улучшающего отток внутриглазной жидкости. Длительность действия физостигмина — 3—6 ч.

Неостигмина метилсульфат (Neostigmine methylsulphate; прозерин) — синтетический антихолинэстеразный препарат; четвертичное аммониевое соединение. Действие неостигмина, как и других антихолинэстеразных веществ, связано с тем, что он ингибирует ацетилхолинэстеразу и тем самым усиливает и пролонгирует действие эндогенного ацетилхолина. Так же, как и при введении ацетилхолина, при этом преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации. Кроме того, облегчается нервно-мышечная передача.

Назначают неостигмин внутрь и парентерально (под кожу, в мышцы, в вену). Неостигмин — полярное соединение и плохо всасывается в ЖКТ. Поэтому доза неостигмина для назначения внутрь значительно выше, чем для парентерального введения (внутрь — 0,015 г, под кожу — 0,0005 г). Длительность действия неостигмина около 4 ч.

Фармакологические эффекты неостигмина:

1) **сужение зрачков (миоз)** — сокращение круговой мышцы радужки;
2) **спазм аккомодации** — хрусталик становится более выпуклым, так как вследствие сокращения ресничной (цилиарной) мышцы расслабляется циннова связка (ресничный поясок); глаз устанавливается на ближнюю точку видения;
3) **брадикардия** вследствие усиления тормозного влияния блуждающего нерва на синоатриальный узел;
4) **затруднение атриовентрикулярной проводимости** в связи с усилением тормозного влияния блуждающего нерва на атриовентрикулярный узел;
5) **повышение тонуса гладких мышц внутренних органов** (бронхи, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, матка);
6) **увеличение секреции экзокринных желез** (слюнные, бронхиальные железы, железы желудка и кишечника, потовые железы);
7) **облегчение нервно-мышечной передачи** — усиление сокращений скелетных мышц.

Показания к применению неостигмина:

1. *Миастения* — аутоиммунное заболевание, при котором образуются аутоантитела к N_M-холинорецепторам скелетных мышц, уменьшается количество N_M-холинорецепторов и нарушается нервно-мышечная передача.

   Заболевание проявляется слабостью скелетных мышц. В первую очередь снижается тонус экстраокулярных мышц, мышц лица, глотки, гортани. Развиваются птоз (опущение век), диплопия, нарушение жевания, а также дисфагия (нарушение глотания) и дизартрия (нарушение речи). В тяжелых случаях возможно ослабление сократимости мышц шеи, конечностей; при миастеническом кризе может быть нарушение дыхания из-за слабости дыхательных мышц.

   Неостигмин при миастении оказывает симптоматическое действие, восстанавливая на время нервно-мышечную передачу. Препарат назначают внутрь, а при миастеническом кризе — под кожу или внутримышечно.

   Для устранения мускариноподобных эффектов неостигмина предварительно вводят М-холиноблокатор атропин. Не рекомендуют вводить неостигмин и атропин одновременно, так как атропин стимулирует центры вагуса и вначале (так же как и неостигмин) вызывает брадикардию.
2. *В качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного действия (с. 89).*
3. *Послеоперационная атония кишечника или мочевого пузыря.* Препарат вводят под кожу или внутримышечно.
4. *Глаукома* — применяется редко.

Пиридостигмин (Pyridostigmine; местинон) сходен по действию с неостигмином. Применяется при миастении. Действует более продолжительно — около 6 ч.

Аминостигмин (Aminostigminum) вводят внутримышечно или внутривенно при атонии кишечника, мочевого пузыря, при отравлении М-холиноблокаторами.

Дистигмина бромид (Distigmine bromide; убретид) назначают внутрь или внутримышечно. Препарат эффективен для профилактики и лечения послеоперационной атонии кишечника, при паралитическом илеусе, атонии мочевого пузыря, а также при миастении. Стимулирующее действие на желудочно-кишечный тракт проявляется через 1—1,5 ч после приема внутрь, достигает максимума через 6—10 ч и сохраняется около 20 ч. Клинический эффект при миастении проявляется в первый—второй дни приема.

Эдрофоний (Edrophonium; тензилон) при внутривенном введении действует через 30—60 сек; продолжительность действия — 2—10 мин.

Применяют эдрофоний для диагностики миастении, а также для дифференцировки миастенического и холинергического кризов (холинергический криз может быть связан с передозировкой антихолинэстеразных средств и (как и миастенический криз) проявляется слабостью скелетных мышц). При миастеническом кризе эдрофоний проявляет терапевтический эффект, а при холинергическом кризе ухудшение нервно-мышечной передачи быстро проходит.

Амбеноний (Ambenonium; оксазил) применяют для восстановления тонуса скелетных мышц при миастении, последствиях полиомиелита, менингита, травм мозга. Назначают амбеноний внутрь; длительность действия — 5—10 ч.

Галантамин (Galantamine; нивалин), хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер, применяют при мышечных параличах, связанных с нарушениями ЦНС, например при параличах после полиомиелита.

Кроме того, галантамин используют при послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении, в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного действия. Препарат назначают внутрь и вводят внутривенно или под кожу.

При глаукоме галантамин не применяют из-за раздражающего действия.

Галантамин был одним из первых антихолинэстеразных средств, которые стали применять при болезни Альцгеймера. При этом заболевании применяют также **ривастигмин** (Rivastigmine; экселон), который легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат назначают внутрь 2 раза в день.

Донепезил (Donepesil) избирательно ингибирует ацетилхолинэстеразу ЦНС, мало влияя на периферическую ацетилхолинэстеразу. В настоящее время донепезил считают наиболее эффективным препаратом при болезни Альцгеймера. Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки на ночь.

Противопоказания к назначению антихолинэстеразных средств:

- эпилепсия;
- болезнь Паркинсона;
- бронхиальная астма;
- стенокардия;
- нарушения проводящей системы сердца.

К **антихолинэстеразным средствам необратимого действия** относятся фосфорорганические соединения (ФОС). В отличие от антихолинэстеразных веществ обратимого действия ФОС на длительное время инактивируют ацетилхолинэстеразу. При этом происходит изменение структуры ацетилхолинэстеразы (старение фермента), и ее инактивация становится необратимой.

ФОС отличаются высокой токсичностью. Некоторые из этих веществ используют в качестве инсектицидных средств. Так, в качестве инсектицидов применяются карбофос, дихлофос, тиофос и др. Эти вещества в связи с их широким применением в быту нередко бывают причиной отравлений (отравления возможны даже при попадании этих веществ на кожу, так как они легко всасываются через кожную поверхность).

Отравления фосфорорганическими соединениями проявляются такими симптомами, как миоз, потливость, слюнотечение, удушье (бронхоспазм и увеличение секреции бронхиальных желез), брадикардия, а затем тахикардия, снижение, а затем повышение артериального давления, психомоторное возбуждение, рвота, спастические боли в животе. В более тяжелых случаях это сопровождается мышечными подергиваниями и судорогами; возбуждение сменяется заторможенностью, артериальное давление падает, развивается коматозное состояние; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

В клинической картине при отравлении ФОС выделяют три стадии:

- I — психомоторное возбуждение, миоз, одышка, потливость, повышение артериального давления;
- II — миофибрилляции, тонические и клонические судороги, бронхорея, нарушения дыхания;
- III — слабость дыхательных мышц, угнетение дыхательного центра, брадикардия, снижение артериального давления, фибрилляция желудочков сердца.

Большинство симптомов отравления ФОС связаны с возбуждением парасимпатической иннервации. Поэтому при отравлениях ФОС прежде всего назначают вещества, блокирующие парасимпатическую иннервацию. Обычно применяют М-холиноблокаторы, чаще всего атро-

пин, который в этих случаях вводят внутривенно в больших дозах (2—4 мл 0,1% раствора) и при необходимости повторяют введение.

Кроме того, назначают **реактиваторы холинэстеразы**, которые при их применении в первые часы после отравления восстанавливают активность ингибированной ацетилхолинэстеразы. К таким препаратам относится **тримедоксим** (Trimedoxime; дипироксим). При отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия (физостигмин, неостигмин и др.) тримедоксим неэффективен.

При повышении артериального давления (может быть связано с активацией симпатических ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников и центральным действием ФОС — стимуляцией сосудодвигательного центра) применяют гипотензивные средства.

При отравлении ФОС проводят повторные промывания желудка, в качестве слабительного средства используют вазелиновое масло. Проводят кишечный лаваж, применяют гемодиализ, перитонеальный диализ, гемосорбцию. Дополнительными мероприятиями являются дача кислорода и при необходимости искусственное дыхание. При попадании фосфорорганических соединений на кожу надо вытереть ее сухим тампоном, а затем вымыть 5—6% раствором натрия гидрокарбоната и теплой водой с мылом.

Средства, блокирующие холинергические синапсы

7.3. Вещества, уменьшающие высвобождение ацетилхолина

Ботулинический токсин вызывает протеолиз белков мембраны везикул (синаптобревины) и белков пресинаптической мембраны (синтаксины), поэтому препятствует соединению везикул с пресинаптической мембраной; нарушается выделение ацетилхолина из холинергического окончания.

Ботулинический токсин А (Botulinum A toxin; ботокс) применяют при блефароспазме, спастической кривошее, спастичности после инсульта. Препарат вводят в спазмированные мышцы, после чего наступает их длительное (в течение 4—6 месяцев) расслабление. Ботокс используют также в косметических целях. При введении препарата в мышцы лица происходят расслабление мышц и разглаживание морщин. В случае передозировки ботокс может вызывать угнетение дыхания.

7.4. М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы по отношению к М-холинорецепторам являются антагонистами, то есть обладают аффинитетом, но не обладают внутренней активностью и препятствуют действию агонистов. Таким образом, в отсутствии агонистов М-холиноблокаторы не вызывают каких-либо эффектов. Их действие проявляется в устранении действия веществ, которые стимулируют М-холинорецепторы.

В условиях целого организма М-холиноблокаторы устраняют действие ацетилхолина, который выделяется из окончаний постганглионарных парасимпатических волокон. Другими словами, М-холиноблокаторы блокируют влияния парасимпатической иннервации, и их фармакологические эффекты противоположны эффектам возбуждения парасимпатической иннервации *(с. 63)*.

М-холиноблокаторы:

1) расширяют зрачки глаз;
2) вызывают паралич аккомодации;
3) учащают сокращения сердца;
4) облегчают атриовентрикулярную проводимость;
5) снижают тонус гладких мышц бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря;
6) уменьшают секрецию слюнных, бронхиальных, пищеварительных желез;
7) уменьшают секрецию потовых желез, получающих атипичную симпатическую холинергическую иннервацию.

К М-холиноблокаторам относятся атропин, препараты белладонны, скополамин, гиосцин, тропикамид, циклопентолат, ипратропий, тиотропий, платифиллин, пирензепин, толтеродин, оксибутинин, троспий, прифиний, метоциний, тригексифенидил.

Наиболее известным препаратом данной группы является атропин, поэтому всю группу нередко называют группой атропина, или атропиноподобными средствами.

Атропин (Atropine) — алкалоид, который содержится в белладонне (красавке), дурмане, белене. Блокирует M_1-, M_2- и M_3-холинорецепторы. Препарат назначают внутрь, под кожу, внутривенно. Длительность действия атропина при энтеральном или парентеральном введении — около 6 ч. При использовании атропина в виде глазных капель действие на глаз продолжается около семи дней.

Фармакологические эффекты атропина:

1) **Расширение зрачков глаз (мидриаз).** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на круговую мышцу радужки (блок M_3-холинорецепторов): круговая мышца радужки расслабляется, преобладает сокращение радиальной мышцы радужки — зрачок расширяется. Максимальный эффект развивается через 30—40 мин; длительность действия — 7—10 дней.

   В связи с расширением зрачков атропин может повышать внутриглазное давление и категорически **противопоказан при глаукоме!**
2) **Паралич аккомодации (циклоплегия).** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на цилиарную (ресничную) мышцу (блок M_3-холинорецепторов): цилиарная мышца расслабляется; натягивается циннова связка (ресничный поясок), хрусталик растягивается во все стороны и становится более плоским; уменьшается преломляющая способность хрусталика, глаз устанавливается на дальнюю точку видения (ближние предметы кажутся расплывчатыми); характерна микропсия (видение предметов в уменьшенном размере). Максимальный эффект развивается через 60—100 мин; длительность действия — 6—10 дней.
3) **Учащение сокращений сердца (тахикардия).** Атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (вагуса) на синоатриальный узел (блок M_2-холинорецепторов); повышается автоматизм синоатриального узла — сокращения сердца учащаются.

В связи с тем что атропин стимулирует центры вагуса, вначале (особенно при парентеральном введении) атропин может вызывать брадикардию.

4) **Облегчение атриовентрикулярной проводимости.** Атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (вагуса) на атриовентрикулярный узел (блок M_2-холинорецепторов); облегчается проводимость атриовентрикулярного узла.
5) **Расслабление гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря.** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря (блок M_3-холинорецепторов): происходит расслабление гладких мышц указанных органов.
6) **Снижение секреции бронхиальных и пищеварительных желез.** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на железы (блок M_3-холинорецепторов): уменьшается секреция бронхиальных желез, слюнных желез, желез желудка, поджелудочной железы.
7) **Снижение секреции потовых желез.** Атропин блокирует стимулирующее влияние атипичной (холинергической) симпатической иннервации на потовые железы (блок M_3-холинорецепторов); потоотделение уменьшается.

Кроме того, атропин блокирует M_3-холинорецепторы эндотелия кровеносных сосудов. Так как большая часть кровеносных сосудов не получает холинергической иннервации, M_3-холинорецепторы сосудов являются неиннервируемыми и при их блокаде атропином тонус кровеносных сосудов не меняется. В то же время атропин устраняет сосудорасширяющее действие веществ, которые стимулируют M_3-холинорецепторы *(рис. 23)*.

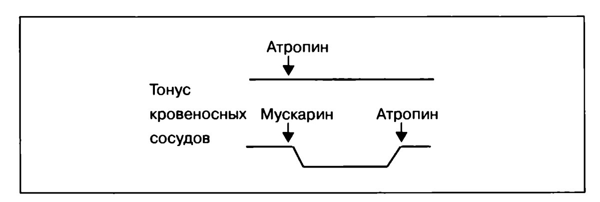


Рис. 23. Влияние атропина на тонус кровеносных сосудов

Применение атропина:

- **Офтальмология.** Атропин применяют при иритах и иридоциклитах, так как при расширении зрачков уменьшается возможность образования воспалительных спаек между радужкой и капсулой хрусталика.

  Атропин можно использовать для исследования глазного дна (расширение зрачков) или определения истинной рефракции глаза (определение преломляющей способности хрусталика при параличе аккомодации). Но длительность действия атропина на глаз — около 7 сут, поэтому для указанных целей применяют М-холиноблокаторы более короткого действия, например тропикамид (действует около 4 ч).
- **Кардиология.** Атропин применяют при брадикардии и атриовентрикулярном блоке.
- **Пульмонология.** Атропин применяют иногда при бронхиальной астме.
- **Гастроэнтерология.** Атропин применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гиперацидном гастрите; используется способность атропи-

на уменьшать секрецию хлористоводородной кислоты и устранять болезненные спазмы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Атропин уменьшает секрецию HCl, так как блокирует:

— M_3-холинорецепторы париетальных клеток (снижается продукция HCl);
— M_1-холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток (снижается продукция гистамина, стимулирующего париетальные клетки);
— M_3-холинорецепторы G-клеток, выделяющих гастрин (снижается продукция гастрина, стимулирующего энтерохромаффиноподобные клетки);
— M_2-холинорецепторы D-клеток желудка (устраняется тормозное влияние вагуса на D—клетки, увеличивается продукция D-клетками соматостатина, который снижает активность энтерохромаффиноподобных клеток).

Атропин эффективен при кишечной колике (болезненные спазмы кишечника), менее — при печеночной колике, мало — при почечной колике.

Атропин применяют при гиперсаливации (при глистных инвазиях, отравлении солями тяжелых металлов).

Способность атропина уменьшать секрецию трипсиногена поджелудочной железы используют при лечении острого панкреатита (при этом заболевании трипсиноген превращается в трипсин не в двенадцатиперстной кишке, а в ткани поджелудочной железы и разрушает ее).

- **Анестезиология.** Атропин используют в порядке премедикации перед хирургическими операциями для предупреждения рефлекторной брадикардии, а также для уменьшения избыточной секреции слюнных и бронхиальных желез.
- **Токсикология.** Атропин применяют при отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами.

Побочные эффекты атропина:

— сухость во рту и глотке;
— фотофобия (боязнь яркого света);
— нарушение ближнего видения;
— тахикардия;
— констипация;
— затрудненное мочеиспускание.

Атропин **противопоказан при глаукоме** (!), а также при нарушениях мочеиспускания, доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Для **отравления атропином** характерны психическое и двигательное возбуждение, расширенные зрачки, нарушение ближнего видения, хриплый голос, нарушение глотания, тахикардия, сухость и покраснение кожи (в связи с нарушением теплоотдачи возможно повышение температуры, особенно у детей), нарушение мочеотделения (необходима катетеризация мочевого пузыря).

При более тяжелом отравлении нарастает двигательное и психическое возбуждение со спутанностью сознания. Больные теряют ориентировку, перестают узнавать окружающих, у них появляются зрительные и слуховые галлюцинации, бред. В очень тяжелых случаях возникают судороги, которые сменяются состоянием угнетения, комой. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Особенно чувствительны к токсическому действию атропина дети до десяти лет (смертельные дозы для детей — 5—10 мг).

Атропин обладает высоким аффинитетом к М-холинорецепторам. Поэтому М-холиномиметики мало эффективны при отравлениях атропином. Некоторый терапевтический эффект

оказывает физостигмин, раствор которого вводят внутримышечно. Применяют также аминостигмин. В остальном лечение симптоматическое.

При приеме атропина внутрь необходимо промывание желудка через зонд с введением активированного угля, 0,02% раствора калия перманганата, 0,5% раствора танина (можно использовать крепкий чай). Для уменьшения возбуждения применяют бензодиазепины (диазепам и др.). При необходимости следует проводить искусственное дыхание. Для удаления яда из крови применяют гемосорбцию, форсированный диурез.

Белладонны корни и листья (radices et foliorum Belladonnae; красавка) содержат атропин. Препараты белладонны — настойку и экстракты (сухой и густой), назначают внутрь чаще всего при болях, связанных со спазмами гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих протоков (при холецистите, желчнокаменной болезни). Экстракты белладонны назначают также в ректальных суппозиториях.

Скополамин (Scopolamine) — алкалоид, который содержится в тех же растениях, что и атропин; наиболее высокое его содержание в скополии. По химическому строению и фармакологическим свойствам скополамин сходен с атропином. После применения скополамина в виде глазных капель максимальный мидриаз достигается через 20—30 мин, а максимальная циклоплегия — через 30—60 мин; длительность действия — 3—7 дней.

В отличие от атропина скополамин в терапевтических дозах оказывает отчетливое угнетающее влияние на ЦНС, действуя как успокаивающее и амнестическое средство.

В практической медицине используют угнетающее влияние скополамина на вестибулярный аппарат. Скополамин применяют при вестибулярных расстройствах (головокружение, нарушения равновесия, походки), для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезнь). Скополамин входит в состав таблеток Аэрон, которые применяют перед морскими поездками, полетами на самолетах. Продолжительность действия этих таблеток — около 6 ч. При длительных поездках применяют трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) со скополамином — пластырь, который выделяет скополамин в течение 72 ч; пластырь наклеивают на здоровую кожу за ухом.

Кроме того, скополамин применяют в тех же случаях, что и атропин, — перед наркозом для профилактики рефлекторной брадикардии и уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также в качестве спазмолитического средства.

Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide; бускопан) назначают в таблетках или ректальных суппозиториях при спастических состояниях желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей (кишечная, печеночная колики), при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при альгодисменорее.

Тропикамид (Tropicamide) применяют в офтальмологической практике в глазных каплях для исследования глазного дна и определения истинной рефракции глаз. Расширение зрачков наступает через 5—10 мин. Максимальный мидриаз и циклоплегия достигаются через 20—45 мин. Длительность действия — 2—4 ч; полное восстановление исходной величины зрачков достигается через 6 ч.

Циклопентолат (Cyclopentolate; цикломед) используют в офтальмологической практике для исследования глазного дна и определения рефракции глаз. Длительность действия препарата — около 24 ч.

Ипратропия бромид (Ipratropium bromide; атровент) — бронхорасширяющее средство. Четвертичное аммониевое соединение (полярное соединение), поэтому при ингаляционном приме-

нении действует в основном на бронхи, относительно мало всасывается в кровь и не оказывает существенного системного действия. Блокирует M_1-, M_2- и M_3-холинорецепторы. Бронхорасширяющее действие связано с блокадой M_3-холинорецепторов гладких мышц бронхов. В то же время блокада пресинаптических M_2-холинорецепторов способствует высвобождению ацетилхолина и таким образом ослабляет бронхорасширяющее действие ипратропия.

Применяют ипратропий ингаляционно 4 раза в сутки в виде раствора для ингаляций или дозированного аэрозоля при бронхиальной астме и других бронхоспастических заболеваниях легких.

Из побочных эффектов отмечают тошноту, сухость во рту. Нежелательно применять препарат при закрытоугольной глаукоме, задержке мочеиспускания, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Тиотропия бромид (Tiotropium bromide; спирива) — бронхорасширяющее средство, сходное по свойствам с ипратропием (четвертичное аммониевое соединение). Применяют в виде порошка для ингаляции 1 раз в сутки. При ингаляционном применении биодоступность препарата около 20%, поэтому системное действие мало выражено.

В отличие от ипратропия препарат длительно блокирует M_1- и M_3-холинорецепторы и относительно мало влияет на M_2-холинорецепторы (быстро диссоциирует от M_2-холинорецепторов). В связи с этим тиотропий не увеличивает высвобождение ацетилхолина в холинергических синапсах бронхов, поэтому более эффективен по сравнению с ипратропием. Применяют тиотропий в качестве бронхорасширяющего средства при ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких).

Платифиллин (Platyphylline) — алкалоид крестовника. Помимо М-холиноблокирующей активности для платифиллина характерно **миотропное спазмолитическое действие**, то есть расслабляющее влияние непосредственно на гладкие мышцы внутренних органов, кровеносных сосудов. Таким образом, способность платифиллина расслаблять гладкие мышцы внутренних органов обусловлена М-холиноблокирующей активностью и миотропными спазмолитическими свойствами.

В связи с миотропным спазмолитическим действием платифиллин в отличие от других М-холиноблокаторов расширяет кровеносные сосуды и может несколько снижать артериальное давление.

Применяют платифиллин (вводят внутрь, ректально или под кожу) в основном при спазмах гладких мышц внутренних органов (кишечная, печеночная, почечная колики, спастические боли при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), при бронхиальной астме. В офтальмологической практике растворы платифиллина в виде глазных капель используют для расширения зрачков.

Пирензепин (Pirenzepine; гастроцепин) блокирует преимущественно M_1-холинорецепторы. В связи с блокадой M_1-холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток желудка пирензепин снижает их способность выделять гистамин. Из-за уменьшения продукции гистамина снижается секреция хлористоводородной кислоты париетальными клетками.

В средних терапевтических дозах пирензепин мало влияет на величину зрачков, аккомодацию, сокращения сердца и вызывает лишь некоторую сухость во рту. Назначают пирензепин внутрь при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Толтеродин (Tolterodine; детрузитол) преимущественно блокирует M_3-холинорецепторы мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Назначают толтеродин внутрь при гиперактивности мочевого пузыря (частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи).

Оксибутинин (Oxybutinin) сходен по применению с толтеродином. Блокирует периферические M_3-холинорецепторы, обладает миотропными спазмолитическими свойствами. Особенно эффективно расслабляет гладкие мышцы детрузора мочевого пузыря. Назначают внутрь при гиперактивности мочевого пузыря.

Троспия хлорид (Trospium chloride; спазмекс) — четвертичное аммониевое соединение. Блокирует периферические М-холинорецепторы, обладает ганглиоблокирующими и миотропными спазмолитическими свойствами. Расслабляет гладкие мышцы детрузора мочевого пузыря. Применяют внутрь при гиперактивности мочевого пузыря.

Прифиния бромид (Prifinium bromide) — М-холиноблокатор, спазмолитик миотропного действия; четвертичное аммониевое соединение. Применяют при болевом синдроме, связанном со спазмами гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих и мочевыводящих путей, а также в качестве противорвотного средства. Вводят под кожу, внутримышечно, внутривенно, а также назначают внутрь.

Метоциния йодид (Metocinium iodide; метацин) — четвертичное аммониевое соединение. Применяют при бронхоспазме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническом гиперацидном гастрите, печеночной колике, а также в порядке премедикации перед хирургическими операциями. Назначают внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Тригексифенидил (Trihexyphenidyl; циклодол) оказывает выраженное угнетающее влияние на M_1-холинорецепторы ЦНС. Применяют внутрь при болезни Паркинсона (*с. 139*).

Все М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме!

7.5. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы блокируют N_N-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочков.

Таким образом, ганглиоблокаторы блокируют на уровне ганглиев в равной степени симпатическую и парасимпатическую иннервацию, уменьшают выделение адреналина и норадреналина хромаффинными клетками надпочечников и препятствуют рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров с N_N-холинорецепторов каротидных клубочков.

Ганглиоблокаторы, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (например, мекамиламин), блокируют N_N-холинорецепторы ЦНС.

Ганглиоблокаторы действуют как антагонисты по отношению к N_N-холинорецепторам вегетативных ганглиев. Их действие проявляется в устранении влияний симпатической и парасимпатической иннервации.

Чем больше влияние той или иной иннервации, тем больше проявится блокирующее действие ганглиоблокаторов.

Так, на величину зрачков более выраженное влияние оказывает парасимпатическая иннервация: зрачки обычно несколько сужены (сокращение круговой мышцы радужки). В этом случае в большей степени проявится блокирующее влияние ганглиоблокаторов на парасимпатическую иннервацию — ганглиоблокаторы вызывают расширение зрачков (мидриаз).

Ресничная мышца получает в основном парасимпатическую иннервацию. Ганглиоблокаторы, блокируя парасимпатические ганглии, вызывают расслабление ресничной мышцы и паралич аккомодации.

Частота сокращений сердца на 70% определяется тормозным влиянием вагуса. Ганглиоблокаторы устраняют тормозное влияние вагуса на синоатриальный узел и обычно вызывают тахикардию.

Сила сокращений желудочков сердца определяется влияниями симпатической иннервации (парасимпатическая иннервация желудочков бедна). Ганглиоблокаторы устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации и ослабляют сокращения сердца. Ударный выброс сердца уменьшается. Несмотря на тахикардию, несколько уменьшается и минутный выброс сердца.

На атриовентрикулярную проводимость вагус оказывает тормозное влияние, а симпатическая иннервация — активирующее. В норме эти влияния уравновешены. Поэтому ганглиоблокаторы не оказывают существенного влияния на атриовентрикулярную проводимость.

Большинство кровеносных сосудов (артерии и вены) получают только симпатическую иннервацию. Ганглиоблокаторы устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации и вызывают расширение артериальных и венозных сосудов — артериальное и венозное давление снижается. Артериальное давление снижается и из-за уменьшения сердечного выброса. Снижению артериального давления способствуют блокада ганглиоблокаторами N_N-холинорецепторов хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и уменьшение продукции адреналина и норадреналина.

Из-за снижения тонуса венозных сосудов, устранения рефлекторных веноконстрикторных реакций ганглиоблокаторы вызывают ортостатическую гипотензию — снижение артериального давления при изменении горизонтального положения на вертикальное (ортоположение).

Гладкие мышцы бронхов получают только парасимпатическую иннервацию, которая оказывает бронхоконстрикторное влияние. Вместе с тем в гладких мышцах бронхов имеются неиннервируемые β_2-адренорецепторы, которые возбуждаются адреналином (бронхорасширяющее действие). В норме эти влияния уравновешенны. Ганглиоблокаторы блокируют бронхоконстрикторные влияния парасимпатической иннервации и одновременно уменьшают выделение адреналина и, соответственно, его бронхорасширяющее действие. Поэтому ганглиоблокаторы не оказывают существенного влияния на тонус бронхов. Некоторое бронхорасширяющее действие возможно при бронхоспазме, связанном с повышением тонуса парасимпатической иннервации.

Сокращения гладких мышц желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря (за исключением сфинктеров), а также секреция слюнных, бронхиальных желез, желез желудка и кишечника определяются стимулирующим влиянием парасимпатической иннервации. Ганглиоблокаторы снижают перистальтику желудочно-кишечного тракта, тонус мочевого пузыря, секрецию бронхиальных и пищеварительных желез.

Ганглиоблокаторы уменьшают секрецию потовых желез (блок атипичной симпатической холинергической иннервации).

В медицинской практике используют в основном гипотензивное действие ганглиоблокаторов.

Гексаметоний и азаметоний — бис-четвертичные аммониевые соединения (полярные соединения). Ниже показана структурная формула гексаметония (содержит шесть метиленовых групп между полярными атомами азота).

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

При назначении внутрь такие соединения плохо всасываются. Растворы солей этих ганглиоблокаторов вводят обычно под кожу или внутримышечно при гипертензивных кризах. Артери-

альное давление быстро и эффективно снижается. Действие препаратов продолжается 2—3 ч.

Гексаметония бензосульфонат (Hexamethonium benzosulfonate; бензогексоний) назначают внутримышечно, под кожу и внутрь. В основном препарат применяют для купирования гипертензивных кризов (внутримышечное введение). Кроме того, его назначают при спазмах периферических артерий (в частности, при облитерирующем эндартериите), иногда при язвенной болезни.

Азаметония бромид (Azamethonium bromide; пентамин) вводят внутримышечно или внутривенно при гипертензивном кризе; эклампсии (для снижения повышенного артериального давления); отеке мозга и легких, связанном с артериальной гипертензией; при спазмах периферических артерий; кишечной, почечной и печеночной коликах.

Триметафан (Trimetaphan; арфонад) — сульфониевое соединение; ганглиоблокатор ультракороткого действия действует 10—15 мин. Растворы препарата вводят внутривенно капельно для управляемой гипотензии (снижение артериального давления на необходимое время при проведении хирургических операций, например для уменьшения кровопотери, предупреждения отека мозга).

Мекамиламин (Mecamylamine; мекамин) — неполярное соединение (вторичный амин); в отличие от гексаметония, азаметония (четвертичные аммониевые соединения) и триметафана (сульфониевое соединение) мекамиламин легко проникает в ЦНС и блокирует центральные N_N-холинорецепторы. В связи с этим мекамиламин уменьшает эйфоризирующее действие никотина и может быть использован для отвыкания от курения.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов:

- мидриаз, паралич аккомодации;
- сухость во рту;
- заложенность носа (расширение сосудов слизистой оболочки носа);
- снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря;
- выраженная ортостатическая гипотензия (резкое падение артериального давления при переходе из горизонтального в вертикальное положение). В связи с возможностью ортостатической гипотензии больным после введения ганглиоблокатора рекомендуют лежать в постели не менее 1,5—2 ч.

7.6. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы (миорелаксанты периферического действия)

Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы, вызывают расслабление скелетных мышц. Поэтому их называют миорелаксантами. Более точное название — миорелаксанты периферического действия, так как известны миорелаксанты центрального действия *(с. 139)*.

Миорелаксанты применяют в основном в хирургической практике при операциях, которые требуют расслабления скелетных мышц. Ранее при операциях использовали миорелаксирующее действие средств для ингаляционного наркоза. Однако средства для ингаляционного наркоза вначале вызывают анальгезию, затем выключение сознания и только в более высоких концентрациях расслабляют скелетные мышцы. В настоящее время средства для наркоза комбинируют с миорелаксантами.

Миорелаксанты антидеполяризующего конкурентного действия

Первым из известных миорелаксантов был стрельный яд — кураре. Индейцы Южной Америки смазывают этим ядом наконечники охотничьих стрел. Попадая в организм животного, кураре вызывает паралич скелетных мышц, и животное теряет способность двигаться (мясо таких животных пригодно в пищу, так как кураре практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте).

В 1942 году канадский анестезиолог H. R. Griffith и его помощник G. E. Jonhson применили очищенный препарат кураре для расслабления скелетных мышц при хирургической операции.

В дальнейшем из растений, используемых для изготовления кураре, был выделен алкалоид **тубокурарин** (Tubocurarine), который стали выпускать в виде лекарственного препарата. По химической структуре тубокурарин — полярное соединение, и поэтому практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

После внутривенного введения тубокурарина расслабление скелетных мышц начинается через 2—3 мин; полное расслабление мышц достигается через 4—5 мин.

Мышцы расслабляются в определенном порядке: сначала мышцы, ведающие движениями глаз, мышцы лица, гортани, глотки, шеи, пальцев рук; затем — мышцы конечностей, туловища; в последнюю очередь расслабляются дыхательные мышцы, диафрагма, и наступает остановка дыхания (апноэ). Пациента переводят на искусственную вентиляцию легких. Миорелаксирующее действие, достаточное для оперативного вмешательства, продолжается в зависимости от дозы 40—60 мин. Восстановление тонуса мышц происходит в обратном порядке.

Диапазон доз от минимальной миопаралитической до апноэтической дозы называют **широтой миопаралитического действия**. У тубокурарина широта миопаралитического действия невелика, поэтому при его применении пациента обычно переводят на искусственную вентиляцию легких.

Блокируя $N_М$-холинорецепторы скелетных мышц, тубокурарин препятствует их возбуждению ацетилхолином. В связи с этим ацетилхолин не вызывает деполяризации мембраны концевой пластинки мышечных волокон. Поэтому тубокурарин относят к антидеполяризующим миорелаксантам. Однако если увеличить количество ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах с помощью антихолинэстеразных средств, ацетилхолин вытесняет тубокурарин из соединения с $N_М$-холинорецепторами. При этом нервно-мышечная передача восстанавливается. Таким образом, тубокурарин находится с ацетилхолином в конкурентных взаимоотношениях. В связи с этим тубокурарин и другие вещества такого же типа называют **миорелаксантами антидеполяризующего конкурентного действия**. Эти вещества называют также курареподобными средствами.

В настоящее время тубокурарин используют редко. Это связано с его побочными эффектами. Тубокурарин оказывает ганглиоблокирующее и гистаминогенное действие, и поэтому при его применении снижается артериальное давление; возможны аритмии, а в связи с гистаминогенным действием у некоторых больных тубокурарин может вызывать ларингоспазм, бронхоспазм.

Из антидеполяризующих конкурентных миорелаксантов в анестезиологической практике чаще всего используют мивакурий, атракурий, цисатракурий, векуроний, рокуроний, панкуроний, пипекуроний.

Мивакурия хлорид (Mivacurium chloride) — антидеполяризующий миорелаксант короткого действия. Действует около 15 мин, так как гидролизуется холинэстеразой плазмы крови (бутирилхолинэстераза, ложная холинэстераза, псевдохолинэстераза). Не проявляет М-холиноблокирующего, ганглиоблокирующего, гистаминогенного действия. В связи с кратковременностью действия особенно пригоден для интубации. Для длительной миорелаксации растворы мивакурия вводят путем внутривенной инфузии.

Атракурия безилат (Atracurium besilate; тракриум) — миорелаксант средней продолжительности действия. Действует 15—30 мин, так как подвергается неэнзиматическому гидролизу (элиминация Хофманна) и частично гидролизуется холинэстеразой плазмы крови. В связи с тем что элиминация атракурия не зависит от деятельности печени и почек, препарат может быть применен у больных с печеночной или почечной недостаточностью. Атракурий гистаминогенен. Растворы атракурия вводят внутривенно дробно или капельно.

Цисатракурия безилат (Cisatracurium besilate) — изомер атракурия; обладает большей широтой миопаралитического действия. Не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему; не вызывает высвобождения гистамина.

Векурония бромид (Vecuronium bromide; норкурон) — миорелаксант средней продолжительности действия (около 30 мин). Побочные эффекты относительно мало выражены.

Рокурония бромид (Rocuronium bromide) — миорелаксант средней продолжительности действия. Отличается быстрым (примерно через 60 сек) развитием миорелаксирующего эффекта, поэтому особенно пригоден для интубации.

Панкурония бромид (Pancuronium bromide; павулон) — миорелаксант длительного действия. После внутривенного введения препарата миорелаксация развивается через 4—6 мин и продолжается около 60 мин. Панкуроний активнее тубокурарина, не обладает практически гистаминогенными и ганглиоблокирующими свойствами, но блокирует M_2-холинорецепторы, и поэтому вызывает тахикардию. В связи с симпатомиметическими свойствами панкуроний может несколько повышать артериальное давление. Растворы панкурония вводят внутривенно (болюсно).

Пипекурония бромид (Pipecuronium bromide; ардуан) отличается длительностью действия около 2 ч. Пипекуроний вводят внутривенно (болюсно).

Действие миорелаксантов антидеполяризующего типа усиливается при одновременном применении антибиотиков из групп аминогликозидов, тетрациклинов, полимиксинов, а также средств для ингаляционного наркоза — галотана, энфлурана, изофлурана.

В качестве **антагонистов** миорелаксантов антидеполяризующего конкурентного действия используют антихолинэстеразные средства, в частности **неостигмин** (Neostigmine; прозерин). Для устранения эффектов неостигмина, связанных с активацией парасимпатической иннервации, за 5—10 мин до него вводят атропин (нельзя вводить атропин и неостигмин одновременно, так как атропин вначале, так же как и неостигмин, может вызывать брадикардию).

Миорелаксанты деполяризующего действия

Суксаметония йодид (Suxamethonium iodide; сукцинилхолин, дитилин), а также **суксаметония хлорид** (Suxamethonium chloride; листенон) по химическому строению представляют соли соединения двух молекул ацетилхолина (диацетилхолин).

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-(CH_3)_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

На N_M-холинорецепторы скелетных мышц суксаметоний вначале действует точно так же, как и ацетилхолин: вызывает деполяризацию клеточной мембраны и кратковременные сокращения мышечных волокон — мышечные фасцикуляции (подергивания). Однако затем действие суксаметония отличается от действия ацетилхолина.

В противоположность ацетилхолину суксаметоний не разрушается ацетилхолинэстеразой, поэтому вызывает стойкую деполяризацию клеточной мембраны. Передача возбуждения в нервно-мышечных синапсах нарушается; после фасцикуляций наступает расслабление скелетных мышц. После внутривенного введения суксаметония миорелаксирующий эффект развивается через 30—60 сек.

Суксаметоний быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови (бутирилхолинэстераза, псевдохолинэстераза). Длительность действия препарата — 3—5 мин. В случае генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови суксаметоний может действовать более длительно (до 2—6 ч). Прекратить действие суксаметония можно путем переливания свежей цитратной крови (содержит бутирилхолинэстеразу).

Антихолинэстеразные средства (в отличие от влияния на действие миорелаксантов антидеполяризующего типа) не ослабляют, а усиливают и удлиняют действие суксаметония. Это связано с тем, что антихолинэстеразные вещества:

1) ингибируют холинэстеразу плазмы крови;
2) повышают концентрацию ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (ацетилхолин в этом случае поддерживает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны).

Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов приведена в *таб. 4* на примере тубокурарина и суксаметония.

Таблица 4. Сравнительная характеристика тубокурарина и суксаметония

Эффекты	Тубокурарин	Суксаметоний
Влияние на клеточную мембрану	Стабилизация	Стойкая деполяризация
Мышечные фасцикуляции	Отсутствуют	Наблюдаются в начале действия
Взаимодействие с антихолинэстеразными средствами	Антагонизм	Синергизм

Побочные эффекты суксаметония:

- **мышечные боли** после окончания хирургической операции (связаны с мышечными фасцикуляциями в начале действия препарата); возможен рабдомиолиз;
- **гиперкалиемия** (связана с выходом из волокон скелетных мышц ионов K+ при деполяризации клеточной мембраны);

- **брадикардия** (суксаметоний может стимулировать M_2-холинорецепторы сердца); возможна тахикардия в связи со стимуляцией суксаметонием симпатических ганглиев;
- **сердечные аритмии**;
- **повышение внутриглазного давления** (суксаметоний вызывает тоническое сокращение экстраокулярных мышц); противопоказан при глаукоме (!);
- **повышение внутричерепного давления**;
- **повышение секреции слюнных и бронхиальных желез** (М-холиномиметическое действие);
- **«двойной блок»**; при многократных (6—8 раз) повторных введениях суксаметония деполяризационный блок нервно-мышечной передачи сменяется антидеполяризационным; это связывают с десенситизацией N_M-холинорецепторов в связи с длительным деполяризующим действием суксаметония; в этом случае антихолинэстеразные средства могут ослабить миорелаксирующее действие суксаметония;
- **гистаминогенное действие** и связанные с этим реакции гиперчувствительности (крапивница, бронхоспазм);
- **злокачественная гипертермия** (чаще всего при совместном применении с галотаном, изофлураном); проявляется тоническим сокращением скелетных мышц и быстрым повышением температуры тела до 41—43° С; связана с повышенным высвобождением Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; для устранения внутривенно вводят дантролен, который уменьшает высвобождение Ca^{2+}.

Применение миорелаксантов

Миорелаксанты периферического действия применяют в основном при хирургических операциях, которые требуют расслабления скелетных мышц.

При операциях на сердце и легкие используют способность этих препаратов выключать естественное дыхание (пациент переводится на искусственное дыхание).

С помощью миорелаксантов удается значительно легче вправлять вывихи, производить репозицию костных отломков при переломах.

Миорелаксанты короткого действия, в частности суксаметоний, используют для облегчения интубации (введение интубационной трубки при ингаляционном наркозе).

Миорелаксанты применяют и при лечении столбняка, при отравлении стрихнином, то есть в случаях, когда развиваются сильные тонические судороги и вследствие длительного сокращения мышц нарушается дыхание. Миорелаксанты, вызывая расслабление мышц, устраняют судороги.

Глава 8. Вещества, действующие на адренергические синапсы

В системе эфферентной иннервации адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симпатических (норадренергических) волокон и клетками эффекторных органов (симпатические нейроэффекторные синапсы).

На разветвлениях окончаний адренергических волокон имеется множество варикозных (узловатых) утолщений, выделяющих медиатор — норадреналин. В варикозных утолщениях основное количество норадреналина находится в везикулах.

Образование норадреналина происходит следующим образом. В варикозные утолщения проникает тирозин, который под влиянием тирозингидроксилазы превращается в ДОФА (диоксифенилаланин). Из ДОФА при участии ДОФА-декарбоксилазы образуется дофамин. Путем активного транспорта дофамин проникает через мембрану везикул и внутри них превращается в норадреналин *(рис. 24)*.

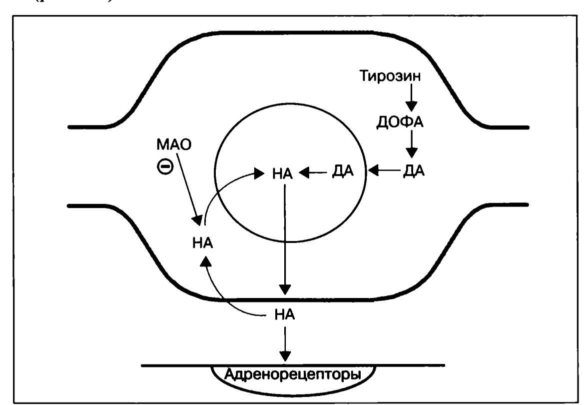


Рис. 24. Схема адренергического синапса

ДА — дофамин; НА — норадреналин; МАО — моноаминоксидаза.

При поступлении нервного импульса происходит деполяризация пресинаптической мембраны, открываются потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы, ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму варикозного утолщения и способствуют экзоцитозу везикул и выделению норадреналина.

Норадреналин действует на адренорецепторы постсинаптической мембраны эффекторной клетки. Действие медиатора кратковременно, так как большая его часть (около 80%) подвергается обратному захвату нервными окончаниями (обратный нейрональный захват). В цитоплазме варикозного утолщения часть норадреналина дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), но основное количество норадреналина захватывается везикулами (везикулярный захват).

Небольшое количество норадреналина подвергается захвату эффекторными клетками (экстранейрональный захват). В эффекторных клетках норадреналин инактивируется под влиянием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

С помощью фармакологических средств можно влиять на разные этапы норадренергической передачи. Метилтирозин ингибирует тирозингидроксилазу и таким образом нарушает образование ДОФА. Карбидопа и бенсеразид ингибируют ДОФА-декарбоксилазу и нарушают образование дофамина. Резерпин депонируется в мембране везикул и препятствует входу дофамина в везикулы и везикулярному захвату норадреналина. Ниаламид ингибирует МАО. Эфедрин, амфетамин стимулируют выделение норадреналина в синаптическую щель. Трицик-

лические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин), кокаин нарушают обратный нейрональный захват норадреналина.

Известно большое количество веществ, которые стимулируют адренорецепторы (адреномиметики) или блокируют адренорецепторы (адреноблокаторы).

Различают α_1-, α_2-, β_1- и β_2-адренорецепторы. α_1-Адренорецепторы и β_1-адренорецепторы находятся на постсинаптической мембране, то есть мембране эффекторной клетки в пределах синапса. В одних тканях на постсинаптической мембране преобладают α_1-адренорецепторы (например, в кровеносных сосудах), в других — β_1-адренорецепторы (например, в сердце).

α_2- и β_2-адренорецепторы расположены на мембранах эффекторных клеток вне синапсов (внесинаптические адренорецепторы; неиннервируемые адренорецепторы) и возбуждаются циркулирующим в крови адреналином, который выделяется из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (α_2-адренорецепторы могут возбуждаться также циркулирующим в крови норадреналином) *(рис. 25)*.

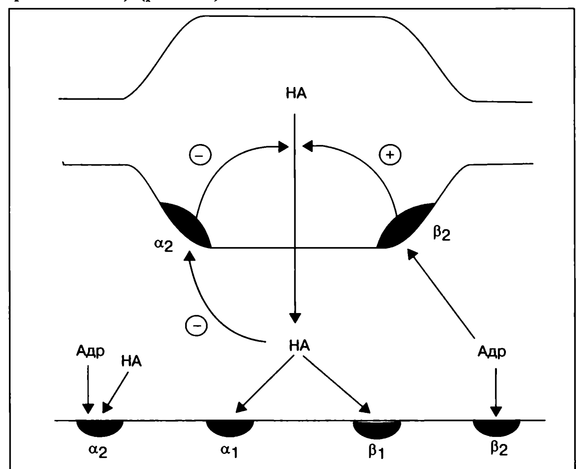


Рис. 25. Локализация адренорецепторов

НА —норадреналин; Адр — адреналин; α_1, α_2, β_1 и β_2 — обозначения подтипов адренорецепторов.

Кроме того, α_2- и β_2-адренорецепторы имеются на пресинаптической мембране (на окончаниях адренергических волокон). При возбуждении пресинаптических α_2-адренорецепторов выделение медиатора — норадреналина — уменьшается, а при возбуждении пресинаптических β_2-адренорецепторов выделение норадреналина увеличивается.

Пресинаптические α_2-адренорецепторы стимулируются медиатором норадреналином при избыточном его выделении. Это ведет к уменьшению чрезмерного выделения норадреналина (обратная отрицательная связь).

Пресинаптические β_2-адренорецепторы могут стимулироваться циркулирующим в крови адреналином. Это ведет к увеличению высвобождения норадреналина.

Пресинаптические α_2-адренорецепторы имеются и на окончаниях постганглионарных парасимпатических (холинергических) волокон. При их возбуждении снижается выделение ацетилхолина.

Основные эффекты возбуждения постсинаптических и внесинаптических адренорецепторов:

- **α_1-адренорецепторы:**
  - —расширение зрачков глаз (сокращение радиальной мышцы радужки);
  - —сужение кровеносных сосудов;
  - —повышение тонуса и сократительной активности миометрия;
  - —эякуляция;
- **α_2-адренорецепторы (внесинаптические):**
  - —сужение кровеносных сосудов;
- **β_1-адренорецепторы:**
  - —стимуляция деятельности сердца:
    усиление сокращений;
    учащение сокращений (повышение автоматизма синусного узла);
    повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье;
    облегчение атриовентрикулярной проводимости;
  - —выделение ренина юкстагломерулярными клетками почек;
- **β_2-адренорецепторы** (внесинаптические):
  - —стимуляция деятельности сердца;
  - —расширение кровеносных сосудов (в основном сосуды скелетных мышц);
  - —расслабление гладких мышц бронхов;
  - —снижение тонуса и сократительной активности миометрия;
  - —сокращения скелетных мышц;
  - —стимуляция гликогенолиза.

Средства, действующие на адренергические синапсы, делят на:

1) средства, стимулирующие адренергические синапсы:
   а) адреномиметики (стимулируют адренорецепторы);
   б) симпатомиметики (усиливают выделение медиатора — норадреналина);
2) средства, блокирующие адренергические синапсы:
   а) адреноблокаторы (блокируют адренорецепторы);
   б) симпатолитики (уменьшают выделение медиатора — норадреналина).

Средства, стимулирующие адренергические синапсы

8.1. Адреномиметики

Адреномиметики делят на:

1) α-адреномиметики;
2) β-адреномиметики;
3) α-, β-адреномиметики (возбуждают одновременно α- и β-адренорецепторы).

α-Адреномиметики

α_1-Адреномиметики

При возбуждении α_1-адренорецепторов в гладких мышцах через G_q-белки активируется фосфолипаза С, повышается уровень инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3), который способствует высвобождению ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. При взаимодействии Ca^{2+} с кальмодулином активируется киназа легких цепей миозина. Фосфорилирование легких цепей миозина и взаимодействие их с актином ведет к сокращению гладких мышц *(рис. 13, с. 41)*.

Основные фармакологические эффекты α_1-адреномиметиков:

1) расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки);
2) сужение кровеносных сосудов (артерий и вен).

Фенилэфрин (Phenylephrine; мезатон) — α_1-адреномиметик. При внутривенном или подкожном введении (а также при назначении внутрь) фенилэфрин суживает кровеносные сосуды и в связи с этим повышает артериальное давление. При этом возникает рефлекторная брадикардия. Продолжительность действия препарата в зависимости от пути введения — 0,5—2 ч. Прессорный эффект фенилэфрина используют при артериальной гипотензии.

При закапывании раствора фенилэфрина в конъюнктивальный мешок (препарат Ирифрин) зрачок расширяется без изменения аккомодации в течение 4—6 ч. Это может быть использовано при исследовании глазного дна, а также при иридоциклите для предупреждения образования спаек между радужкой и капсулой хрусталика.

Сосудосуживающее действие фенилэфрина используют в оториноларингологии, в частности при ринитах (капли в нос). В ректальных суппозиториях фенилэфрин назначают при геморрое. Иногда раствор фенилэфрина добавляют к растворам местных анестетиков вместо адреналина. Противопоказания к назначению фенилэфрина — гипертоническая болезнь, атеросклероз, спазмы сосудов.

Мидодрин (Midodrine; гутрон) — α_1-адреномиметик; в организме превращается в более активное соединение — десглимидодрин. Повышает тонус артерий и вен, оказывает гипертензивное действие. На сердце существенно не влияет (возможна незначительная рефлекторная брадикардия).

Препарат назначают внутрь (биодоступность 98%) в таблетках или каплях 2 раза в сутки, а также вводят внутримышечно или внутривенно при артериальной гипотензии. Мидодрин эффективно предупреждает и устраняет ортостатическую гипотензию. Мидодрин повышает тонус сфинктера мочевого пузыря, поэтому препарат применяют при самопроизвольном мочеиспускании.

α_2-Адреномиметики

При возбуждении внесинаптических α_2-адренорецепторов гладких мышц кровеносных сосудов через G_i-белки угнетается аденилатциклаза, снижается уровень цАМФ и активность протеинкиназы А *(рис. 26)*. Уменьшается угнетающее влияние протеинкиназы А на киназу легких цепей миозина и фосфоламбан. В результате активируется фосфорилирование легких цепей миозина, фосфоламбан угнетает Ca^{2+}-АТФазу саркоплазматического ретикулума, транспортирующую ионы Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум; уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Все это способствует сокращению гладких мышц и сужению сосудов.

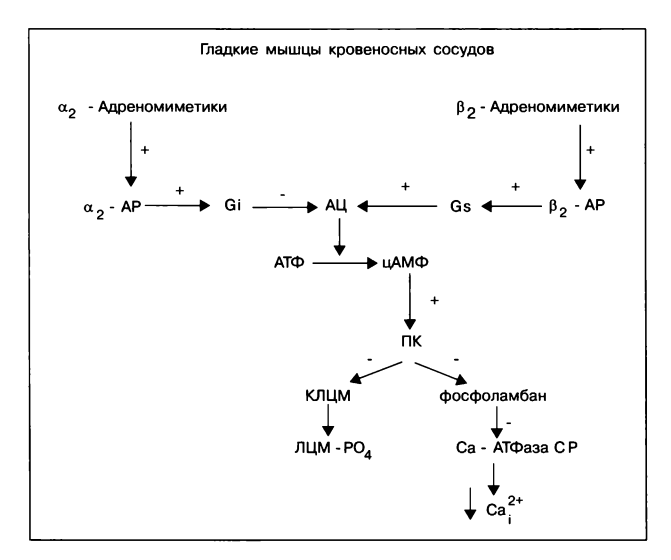


Рис. 26. Механизм влияния α_2—адреномиметиков и β_2—адреномиметиков на гладкие мышцы кровеносных сосудов

АЦ — аденилатциклаза; ПК — протеинкиназа; КЛЦМ — киназа легких цепей миозина; СР — саркоплазматический ретикулум; Ca_i^{2+} — цитоплазматический Ca^{2+}.

К α_2-адреномиметикам относятся нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин, тетризолин.

Нафазолин (нафтизин) применяют только местно при ринитах. Растворы препарата закапывают в нос 3 раза в день; при этом происходит сужение сосудов слизистой оболочки носа и уменьшение воспалительной реакции. Эмульсию нафазолина — санорин применяют 2 раза в день.

Ксилометазолин (Xylometazoline; галазолин) сходен по действию и применению с нафазолином. Препарат применяют в виде капель в нос (назальные капли) и дозированного назального спрея. Препарат действует через несколько минут, уменьшает гиперемию и отек слизистой оболочки носа. Продолжительность действия — несколько часов. Применяется при ринитах, синуситах.

Оксиметазолин (Oxymetazoline; назол) применяют в виде назального спрея при ринитах с затрудненным дыханием. Действие начинается через 15 мин и продолжается 6—10 ч.

Тетризолин (Tetryzoline) — сосудосуживающее, противовоспалительное средство. В виде глазных капель (препарат Визин) применяют при раздражении, гиперемии глаз, аллергическом конъюнктивите. В виде назальных капель (препарат Тизин) применяют при ринитах.

К α_2-адреномиметикам относят также клонидин и гуанфацин, которые применяют в качестве гипотензивных средств.

Клонидин (Clonidine; клофелин, гемитон), так же как и нафазолин, ксилометазолин, относится к производным имидазолина и синтезирован в качестве средства для лечения ринитов. Случайно была обнаружена его выраженная способность снижать артериальное давление, связанная со стимуляцией α_2-адренорецепторов и имидазолиновых I_1-рецепторов в продолговатом мозге.

Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы в центре барорецепторного депрессорного рефлекса (ядра солитарного тракта). При этом через вставочные нейроны активируются центры вагуса, и через тормозные вставочные нейроны угнетается сосудодвигательный центр.

Клонидин — эффективное гипотензивное средство *(с. 240)*. Оказывает также седативное, анальгетическое действие, потенцирует действие этанола, уменьшает абстинентный синдром при зависимости к опиоидам.

Применяют клонидин в качестве гипотензивного средства, в основном при гипертензивных кризах. Использование клонидина ограничивается его побочными эффектами (сонливость, сухость во рту, констипация, импотенция, выраженный синдром отмены).

В офтальмологии клонидин применяют в виде глазных капель (по одной капле 0,25—0,5% раствора 2—3 раза в день) при открытоугольной форме глаукомы. Клонидин суживает сосуды ресничного тела и уменьшает продукцию (процесс фильтрации) внутриглазной жидкости. После закапывания раствора клонидина в конъюнктивальный мешок снижение внутриглазного давления начинается через 30 мин и достигает максимума через 3 ч; длительность действия — около 8 ч.

Гуанфацин (Guanfacine; эстулик) в качестве гипотензивного средства отличается от клонидина большей продолжительностью действия. В отличие от клонидина стимулирует только α_2-адренорецепторы, не влияя на I_1-рецепторы. Гуанфацин назначают внутрь при артериальной гипертензии.

β-Адреномиметики

β_1-Адреномиметики

При возбуждении β_1-адренорецепторов сердца через G_s-белки активируется аденилатциклаза, из АТФ образуется цАМФ, который активирует протеинкиназу А. При активации протеинкиназы А фосфорилируются (активируются) Ca^{2+}-каналы клеточной мембраны; увеличивается поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму кардиомиоцитов.

В клетках синоатриального узла вход ионов Ca^{2+} ускоряет четвертую фазу потенциала действия, импульсы генерируются чаще, частота сокращений сердца увеличивается.

В волокнах рабочего миокарда поступающие в клетку ионы Ca^{2+} стимулируют (через рианодиновые рецепторы) выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; уровень Ca^{2+} в цитоплазме существенно повышается. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С (часть тормозного комплекса — тропонин-тропомиозин) и таким образом устраняется тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина — сокращения сердца усиливаются *(рис. 10, с. 40)*.

При возбуждении β_1-адренорецепторов в клетках атриовентрикулярного узла ускоряются нулевая и четвертая фазы потенциала действия. Облегчается атриовентрикулярная проводимость, и повышается автоматизм клеток атриовентрикулярного узла.

При возбуждении β_1-адренорецепторов повышается автоматизм волокон Пуркинье.

При возбуждении β_1-адренорецепторов в юкстагломерулярных клетках почек увеличивается секреция ренина.

Добутамин (Dobutamine) — β_1-адреномиметик. Увеличивает силу и в меньшей степени частоту сокращений сердца. Применяют как кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности *(с. 204)*. Вводят внутривенно (капельно).

β_2-Адреномиметики

β_2-Адренорецепторы локализованы:

1) в сердце (1/3 β-адренорецепторов предсердий, 1/4 β-адренорецепторов желудочков сердца);
2) в цилиарном теле (при возбуждении β_2-адренорецепторов увеличивается продукция внутриглазной жидкости);
3) в гладких мышцах сосудов и внутренних органов (бронхи, ЖКТ, миометрий); при возбуждении β_2-адренорецепторов гладкие мышцы расслабляются.

При возбуждении β_2-адренорецепторов через G_s-белки активируется аденилатциклаза, повышается уровень цАМФ, активируется протеинкиназа А. В сердце возбуждение β_2-адренорецепторов ведет к тем же эффектам, что и возбуждение β_1-адренорецепторов.

Иначе проявляется возбуждение β_2-адренорецепторов в гладких мышцах сосудов, бронхов, ЖКТ, миометрия. При стимуляции β_2-адренорецепторов через G_s-белки активируется аденилатциклаза, повышается уровень цАМФ, активируется протеинкиназа А, которая фосфорилирует фосфоламбан и киназу легких цепей миозина; при этом активность фосфоламбана и киназы легких цепей миозина снижается.

В результате нарушается фосфорилирование легких цепей миозина и снижается уровень Ca^{2+} в цитоплазме (устраняется тормозное влияние фосфоламбана на Ca^{2+}-АТФ-азу саркоплазматического ретикулума, и таким образом активируется переход ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум).

Все это способствует расслаблению гладких мышц сосудов, бронхов, ЖКТ, миометрия *(рис. 26)*.

β_2-Адреномиметики снижают тонус бронхов, тонус и сократительную активность миометрия; умеренно расширяют кровеносные сосуды.

β_2-Адреномиметики делят на:

1) β_2-адреномиметики *короткого действия* (около 6 ч) — сальбутамол, фенотерол, гексопреналин;
2) β_2-адреномиметики *длительного действия* (около 12 ч) — кленбутерол, сальметерол, формотерол.

β_2-адреномиметики короткого действия — **сальбутамол** (Salbutamol; вентолин), **фенотерол** (Fenoterol; беротек, партусистен) — назначают ингаляционно, внутрь или внутривенно; длительность действия — 6 ч.

Применяют указанные препараты:

1) для купирования приступов бронхиальной астмы (в основном ингаляционно);
2) в качестве токолитиков — для прекращения преждевременной родовой деятельности (вводят внутривенно, затем назначают внутрь);
3) при чрезмерно сильной родовой деятельности.

В акушерской практике в качестве токолитика (при угрозе преждевременных родов) применяют также **гексопреналин** (Hexoprenaline; гинипрал).

β_2-адреномиметики длительного действия — **кленбутерол** (Clenbuterol), **сальметерол** (Salmeterol), **формотерол** (Formoterol) — назначают ингаляционно для предупреждения приступов бронхиальной астмы. Эти препараты начинают действовать примерно через 15 мин (непригодны для купирования приступов) и действуют около 12 ч.

Побочные эффекты β_2-адреномиметиков:

- тахикардия;
- беспокойство;
- снижение диастолического давления;
- головокружение;
- тремор.

β_1-, β_2-Адреномиметики

Изопреналин (Isoprenaline; изопротеренол, изадрин) стимулирует β_1- и β_2-адренорецепторы.

В связи со стимуляцией β_1-адренорецепторов изопреналин облегчает атриовентрикулярную проводимость и применяется при атриовентрикулярном блоке II и III степеней *(с. 224)*; препарат назначают в виде таблеток под язык 3—4 раза в сутки.

В связи со стимуляцией β_2-адренорецепторов изопреналин устраняет бронхоспазм и может быть применен ингаляционно для купирования приступов бронхиальной астмы.

Побочные эффекты изопреналина:

- тахикардия;
- сердечные аритмии;
- тремор рук;
- головная боль;
- сухость во рту.

Орципреналин (Orciprenaline) применяют ингаляционно при приступах бронхиальной астмы. Действие начинается через 10—15 мин, максимум действия через 1—1,5 ч, длительность бронхорасширяющего эффекта — 3—6 ч. Внутрь препарат назначают для профилактики приступов бронхиальной астмы, при брадикардии, атриовентрикулярном блоке.

α-, β-Адреномиметики

Норадреналин (Noradrenaline; норэпинефрин, Norepinephrine) — лекарственный препарат норадреналина; по химической структуре соответствует медиатору — норадреналину. Возбуждает α_1- и α_2-адренорецепторы, а также β_1-адренорецепторы. Действие на β_2-адренорецепторы незначительно.

В связи с возбуждением α_1- и α_2-адренорецепторов норадреналин суживает кровеносные сосуды и повышает артериальное давление.

Норадреналин стимулирует β_1-адренорецепторы и в экспериментах на изолированном сердце вызывает тахикардию. Однако в целом организме из-за повышения артериального давления рефлекторно активируются тормозные влияния вагуса, и обычно развивается рефлекторная брадикардия. Если блокировать влияния вагуса атропином, норадреналин вызывает тахикардию *(рис. 27)*. Вводят норадреналин внутривенно (капельно). При назначении внутрь препарат разрушается; при введении под кожу или в мышцы вследствие резкого сужение сосудов в месте введения раствора возможен некроз ткани; при однократном введении действие препарата продолжается несколько минут, так как он быстро захватывается норадренергическими нервными окончаниями. При случайном введении норадреналина мимо вены для профилактики некроза ткани в место введения норадреналина вводят фентоламин.

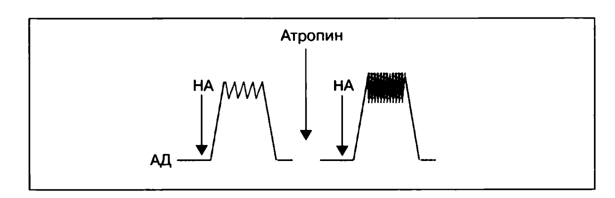


Рис. 27. Влияние атропина на действие норадреналина

АД — артериальное давление; НА — норадреналин.

Основное показание к применению норадреналина — острое снижение артериального давления.

При применении норадреналина в больших дозах возможны:

- затруднение дыхания;
- головная боль;
- сердечные аритмии.

Противопоказан норадреналин при сердечной слабости, выраженном атеросклерозе, атриовентрикулярном блоке, галотановом наркозе (возможны сердечные аритмии).

Адреналин (Adrenaline; эпинефрин, Epinephrine) — лекарственный препарат адреналина; по химическому строению и действию соответствует естественному адреналину. Возбуждает все типы адренорецепторов *(табл. 5)*. Вводят адреналин парентерально: под кожу, внутримышечно и внутривенно медленно (при назначении внутрь неэффективен).

Адреналин:

1) расширяет зрачки глаз (стимулирует α_1-адренорецепторы радиальной мышцы радужки);
2) стимулирует деятельность сердца (стимулирует β_1- и β_2-адренорецепторы):
   а) усиливает и учащает сокращения сердца;
   б) облегчает атриовентрикулярную проводимость;
   в) повышает автоматизм волокон проводящей системы сердца;
3) суживает кровеносные сосуды кожи, слизистых оболочек, внутренних органов (стимулирует α_1- и α_2-адренорецепторы);
4) расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц (стимулирует β_2-адренорецепторы);
5) расслабляет гладкие мышцы бронхов, кишечника, матки (стимулирует β_2-адренорецепторы);
6) активирует гликогенолиз и вызывает гипергликемию (стимулирует β_2-адренорецепторы).

Таблица 5. Сравнительное влияние адреномиметиков на адренорецепторы

Препараты	Подтипы адренорецепторов			
	α_1	α_2	β_1	β_2
Фенилэфрин	+ +	—	—	—
Клонидин	—	+ + +	—	—
Добутамин	—	—	+ + +	+
Сальбутамол	—	—	+	+ + +
Изопреналин	—	—	+ + +	+ + +
Норадреналин	+ + +	+ + +	+ +	+
Адреналин	+ +	+ +	+ + +	+ + +

В связи с возбуждением α_1- и α_2-адренорецепторов адреналин суживает кровеносные сосуды. Однако адреналин возбуждает также и β_2-адренорецепторы, поэтому при его действии возможно расширение сосудов.

β_2-адренорецепторы сосудов более чувствительны к адреналину, и их возбуждение более продолжительно по сравнению с α-адренорецепторами. При использовании обычных доз адреналина вначале преобладает его влияние на α-адренорецепторы — сосуды суживаются. Но после того как прекращается возбуждение α-адренорецепторов, действие адреналина на β_2-адренорецепторы еще сохраняется, поэтому после сужения сосудов происходит их расширение *(рис. 28)*.

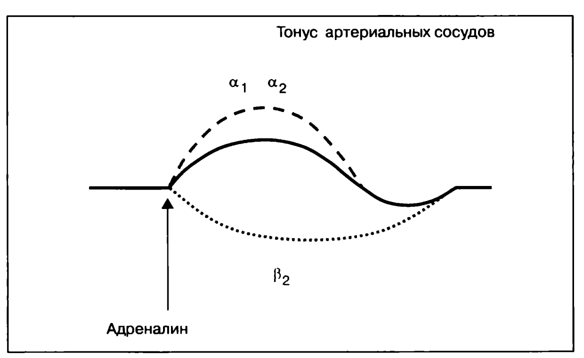


Рис. 28. Влияние адреналина на тонус артериальных сосудов

Сосудосуживающее действие адреналина связано с активацией α_1- и α_2-адренорецепторов. Сосудорасширяющее действие адреналина связано с активацией β_2-адренорецепторов.

В условиях целого организма адреналин вызывает сужение одних кровеносных сосудов (сосуды кожи, слизистых оболочек, а при больших дозах — сосуды внутренних органов) и расширение других сосудов (сосуды сердца, скелетных мышц).

В связи со стимулирующим влиянием на сердце и сосудосуживающим действием адреналин **повышает артериальное давление** (главным образом систолическое). Прессорный эффект особенно выражен при внутривенном введении адреналина. В этом случае вначале возможна кратковременная рефлекторная брадикардия, сопровождающаяся некоторым снижением артериального давления, которое затем вновь повышается.

Прессорное действие адреналина при однократном внутривенном введении кратковременно (минуты), затем артериальное давление быстро снижается, как правило, ниже исходного уровня. Эта последняя фаза в действии адреналина связана с его влиянием на β_2-адренорецепторы сосудов (сосудорасширяющее действие), которое продолжается некоторое время после того, как действие на α-адренорецепторы прекратилось. Затем артериальное давление возвращается к исходному уровню *(рис. 29)*.

Действие адреналина можно анализировать с помощью α-адреноблокаторов и β-адреноблокаторов *(рис. 30)*. На фоне α-адреноблокаторов адреналин снижает артериальное давление; на фоне β-адреноблокаторов прессорный эффект адреналина увеличивается.

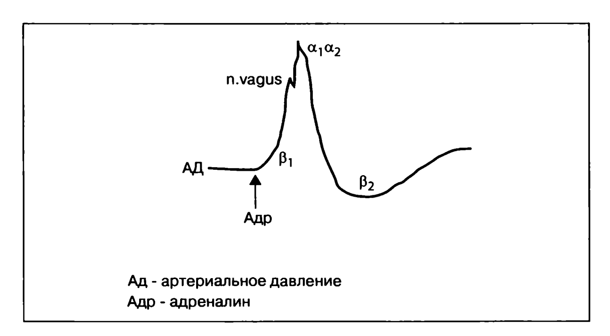


Рис. 29. Влияние адреналина на артериальное давление (схема)

α_1, α_2, β_1, β_2 — обозначения подтипов адренорецепторов, с возбуждением которых связаны фазы влияния адреналина (Адр) на артериальное давление.

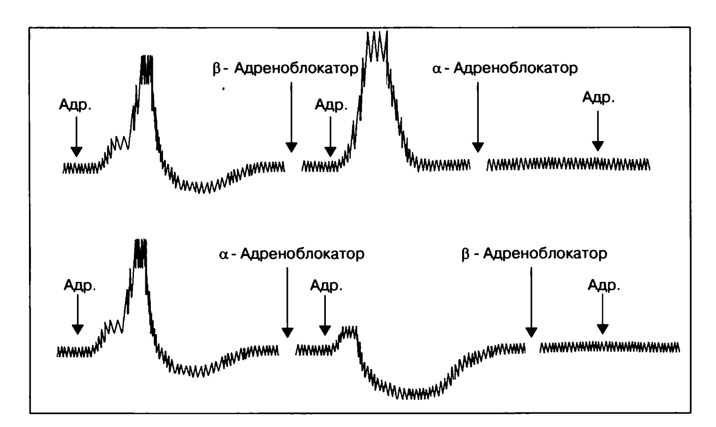


Рис. 30. Влияние адреналина на артериальное давление на фоне α-адреноблокаторов и β-адреноблокаторов

Адр — адреналин.

Применение адреналина. Способность препарата суживать сосуды, повышать артериальное давление и расслаблять мышцы бронхов используют при аллергических реакциях, в частности при анафилактическом шоке (проявляется падением артериального давления, спазмом бронхов). При анафилактическом шоке адреналин — препарат выбора — повышается артериальное давление и устраняет бронхоспазм.

Адреналин применяют при остановке сердца. В этом случае 5—7 мл разведенного в 10 раз 0,1% ампульного раствора препарата вводят шприцем с длинной иглой через грудную стенку в полость левого желудочка. При этом повышается эффективность непрямого массажа сердца.

При приступах бронхиальной астмы адреналин вводят под кожу. Это обычно приводит к прекращению приступа (действие адреналина при подкожном введении продолжается около часа). Артериальное давление при этом мало изменяется.

Сосудосуживающий эффект адреналина используют при добавлении его раствора к растворам местных анестетиков для уменьшения их всасывания и удлинения действия *(с. 52)*.

В виде глазных капель (2% раствор по одной капле 2—3 раза в день) адреналин применяют при открытоугольной форме глаукомы. Продукция внутриглазной жидкости вначале может незначительно и кратковременно повышаться (стимуляция β_2-адренорецепторов эпителия ресничного тела), а затем длительно снижается (десенситизация β_2-адренорецепторов эпителия ресничного тела). По-видимому, адреналин может уменьшать продукцию внутриглазной жидкости также за счет сужения сосудов ресничного тела и уменьшения фильтрации.

В связи со способностью адреналина повышать содержание глюкозы в крови его можно использовать при гипогликемии.

Побочное действие адреналина:

- артериальная гипертензия, головная боль;
- тахикардия, аритмии, боли в области сердца;
- беспокойство;
- тремор (дрожание) рук.

При передозировке адреналин может вызывать страх, беспокойство, тремор, нарушения сердечного ритма, головную боль. Возможно кровоизлияние в мозг вследствие резкого повышения артериального давления.

Противопоказан адреналин при гипертонической болезни, коронарной недостаточности (резко повышает потребность сердца в кислороде), выраженном атеросклерозе, беременности, галотановом наркозе (вызывает сердечные аритмии).

8.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)

Симпатомиметики — это вещества, которые увеличивают выделение норадреналина из окончаний адренергических волокон.

К симпатомиметикам относятся эфедрин, амфетамин, тирамин.

Эфедрин (Ephedrine) — алкалоид эфедры (кузмичева трава). По химическому строению и фармакологическим эффектам эфедрин сходен с адреналином, однако по механизму действия существенно отличается от него.

Эфедрин усиливает выделение норадреналина из окончаний адренергических нервных волокон и лишь в слабой степени прямо стимулирует адренорецепторы. Таким образом, эффективность эфедрина зависит от запасов медиатора в окончаниях адренергических волокон. При истощении запасов медиатора в случае частых введений эфедрина или на фоне действия симпатолитиков *(с. 114)* действие эфедрина ослабляется.

В экспериментах при денервации сосудов эфедрин оказывает лишь слабое сосудосуживающее действие, а адреналин действует сильнее, чем обычно в связи с увеличением количества адренорецепторов при симпатической денервации *(рис. 31)*.

Эфедрин отличается от адреналина меньшей активностью, большей стойкостью (эффективен при назначении внутрь) и более продолжительным действием.

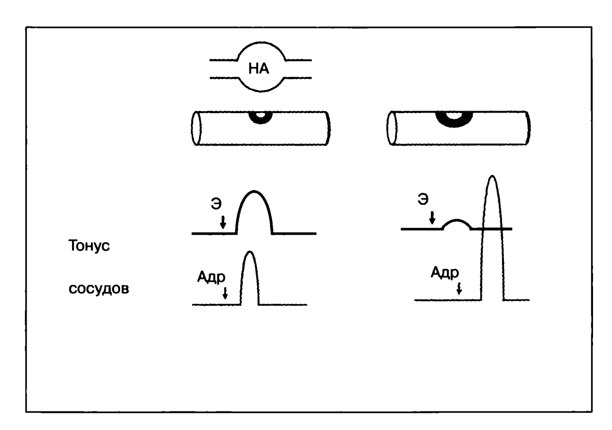


Рис. 31. Влияние эфедрина и адреналина на тонус кровеносных сосудов

Э — эфедрин; Адр — адреналин.

При сохраненной иннервации сосудов эфедрин и адреналин могут вызывать одинаковое повышение тонуса сосудов. При денервировании сосудов действие эфедрина значительно ослабляется, а действие адреналина усиливается.

Эфедрин суживает кровеносные сосуды и стимулирует работу сердца. В связи с этим эфедрин повышает артериальное давление; длительность действия — 1—1,5 ч.

При очень частом введении эфедрина эффект его быстро уменьшается. Такое явление обозначают термином «тахифилаксия» (быстрое привыкание).

Сосудосуживающее действие эфедрина проявляется и при местном применении — при нанесении его растворов на слизистые оболочки. В случае воспаления слизистых оболочек сужение кровеносных сосудов ведет к уменьшению явлений воспаления.

Эфедрин расслабляет мышцы бронхов.

Эфедрин стимулирует ЦНС, в частности жизненно важные центры, — дыхательный и сосудодвигательный. Обладает умеренными психостимулирующими свойствами.

Показания к применению эфедрина:

1) **бронхиальная астма** (для купирования приступов препарат вводят под кожу, для их предупреждения назначают внутрь);
2) **аллергические заболевания** (сенная лихорадка, сывороточная болезнь и др.);
3) **риниты** (в виде капель в нос);
4) **артериальная гипотензия** во время хирургических операций (в частности, при спинномозговой анестезии), при травмах; возможно внутримышечное или внутривенное введение;
5) **угнетение ЦНС** (в частности, нарколепсия);
6) **энурез** (стимуляция центральной нервной системы облегчает просыпание при позывах к мочеиспусканию);
7) **миастения.**

Эфедрин назначают внутрь, а также вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Побочные эффекты эфедрина:

- нервное возбуждение;
- тремор рук, бессонница;
- сердцебиение;
- повышение артериального давления;
- задержка мочеиспускания;
- потеря аппетита.

Противопоказан эфедрин при артериальной гипертензии, атеросклерозе, тяжелых органических поражениях сердца, при нарушениях сна. К эфедрину возможна лекарственная зависимость.

Амфетамин (Amphetamine; фенамин) сходен по свойствам с эфедрином. Однако в значительно большей степени оказывает стимулирующее влияние на высшую нервную деятельность, проявляя выраженное психостимулирующее действие. При применении фенамина в качестве психостимулятора *(с. 178)* симпатомиметическое действие препарата проявляется в виде тахикардии, повышения артериального давления.

Симпатомиметическое действие оказывает **тирамин**, который содержится во многих пищевых продуктах (сыр, вино, пиво, копчености). В обычных условиях тирамин инактивируется МАО в основном в стенке кишечника. Однако при употреблении указанных продуктов на фоне действия ингибиторов МАО *(с. 170)* проявляется симпатомиметическое действие тирамина — возможно значительное повышение артериального давления.

Средства, блокирующие адренергические синапсы

8.3. Адреноблокаторы

Адреноблокаторами называют вещества, блокирующие адренорецепторы. В соответствии с разными типами адренорецепторов эту группу веществ делят на:

1) α-адреноблокаторы;
2) β-адреноблокаторы;
3) α-, β-адреноблокаторы.

α-Адреноблокаторы

α_1-Адреноблокаторы

К α_1-адреноблокаторам относятся **празозин** (Prazosin; минипресс, польпрессин), **теразозин** (Terazosin; корнам), **доксазозин** (Doxazosin; тонокардин, кардура). Эти препараты расширяют артериальные и венозные сосуды; снижают артериальное давление. Расслабляют гладкие мышцы шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части уретры. Празозин действует 6 ч, теразозин и доксазозин — 18—24 ч.

Применяют указанные препараты при артериальной гипертензии. Кроме того, они эффективны при задержке мочеиспускания, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Побочные эффекты α_1-адреноблокаторов:

- умеренная рефлекторная тахикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- заложенность носа (расширение сосудов слизистой оболочки носа);
- периферические отеки;
- учащенное мочеиспускание.

Тамсулозин (Tamsulosin; омник) блокирует в основном α_{1A}-адренорецепторы и в связи с этим избирательно расслабляет гладкие мышцы шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части уретры; артериальное давление существенно не изменяется. Применяют тамсулозин внутрь при задержке мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Альфузозин (Alfuzosin; дальфаз) — α_1-адреноблокатор. Оказывает выраженное расслабляющее действие на гладкие мышцы треугольника мочевого пузыря, уретры, предстательной железы. Препарат назначают внутрь 1—2 раза в сутки при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

α_2-Адреноблокаторы

Йохимбин (Yohimbine) — алкалоид коры дерева, произрастающего в Западной Африке (Corynanthe yohimbe). В связи с блокадой пресинаптических α_2-адренорецепторов в ЦНС йохимбин оказывает центральное стимулирующее действие, в частности способствует повышению полового влечения. За счет блокады периферических α_2-адренорецепторов расширяет кровеносные сосуды, увеличивает кровонаполнение кавернозных тел и улучшает эрекцию.

Йохимбин оказывает антидиуретическое действие (возможно, стимулирует секрецию антидиуретического гормона).

Применяют йохимбин в качестве средства при импотенции. Назначают внутрь 1—3 раза в день.

Побочные эффекты йохимбина:

- повышенная возбудимость;
- тремор;
- некоторое снижение артериального давления;
- тахикардия;
- головокружение;
- головная боль;
- диарея.

α_1-, α_2-Адреноблокаторы

Фентоламин (Phentolamine) блокирует постсинаптические α_1-дренорецепторы и внесинаптические α_2-адренорецепторы. Поэтому фентоламин снижает стимулирующее влияние симпатической иннервации и циркулирующих в крови адреналина и норадреналина на кровеносные сосуды и вызывает их расширение.

В то же время фентоламин блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы норадренергических окончаний и увеличивает высвобождение норадреналина. Это ограничивает сосудорасширяющее действие фентоламина *(рис. 32)*.

Фентоламин расширяет артериальные и венозные сосуды, снижает артериальное давление, вызывает выраженную тахикардию. Тахикардия возникает рефлекторно, а также из-за усиленного высвобождения медиатора — норадреналина — в сердце (связано с блокадой пресинаптических α_2-адренорецепторов) *(Рис. 33)*.

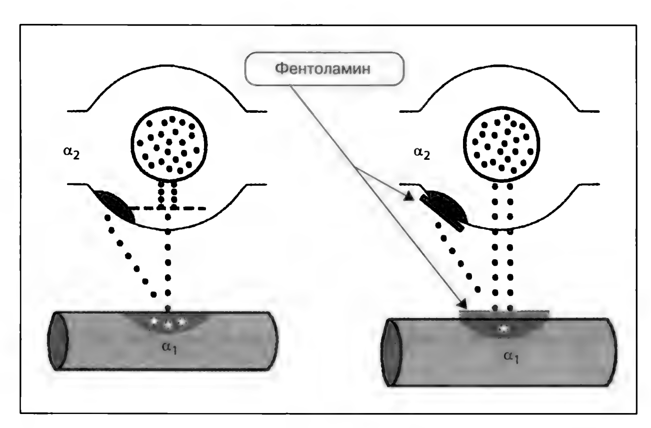


Рис. 32. Влияние фентоламина на адренергическую иннервацию кровеносных сосудов

Фентоламин блокирует пресинаптические α_2—адренорецепторы и увеличивает высвобождение норадреналина. Фентоламин блокирует постсинаптические α_1—адренорецепторы и препятствует действию норадреналина.

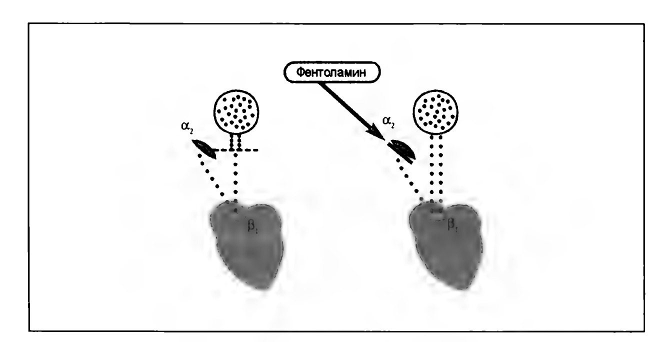


Рис. 33. Влияние фентоламина на выделение норадреналина в сердце

Фентоламин блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы и увеличивает высвобождение норадреналина, который стимулирует β_1-адренорецепторы клеток синоатриального узла и повышает частоту сокращений сердца.

Фентоламин оказывает выраженное гипотензивное действие при феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников, выделяющая в кровь избыточные количества адреналина). На фоне блокады α_1- и α_2-адренорецепторов адреналин, выделяемый опухолью, еще больше снижает артериальное давление, стимулируя β_2-адренорецепторы сосудов *(рис. 34)*.

Феохромоцитому обычно удаляют хирургическим путем. Фентоламин используют для профилактики гипертензивных кризов перед операцией, во время операции и в случаях, когда операция невозможна.

Кроме того, фентоламин применяют при спазмах периферических сосудов (синдром Рейно, облитерирующий эндартериит).

Побочные эффекты фентоламина:

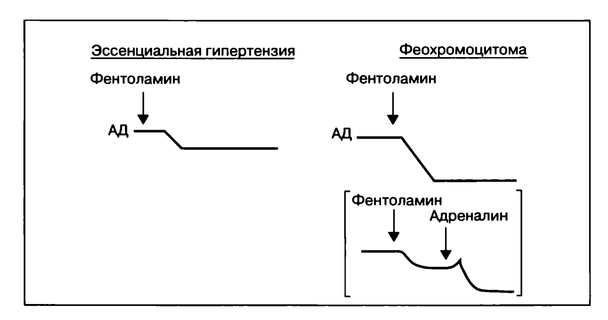


Рис. 34. Сравнение гипотензивного действия фентоламина при эссенциальной гипертензии и феохромоцитоме

При феохромоцитоме адреналин на фоне блокады α_1- и α_2-адренорецепторов стимулирует β_2-адренорецепторы и еще больше снижает артериальное давление.

- выраженная тахикардия;
- головокружение;
- заложенность носа (набухание слизистой оболочки носа вследствие расширения сосудов);
- ортостатическая гипотензия;
- повышение секреции слюнных желез и желез желудка;
- диарея;
- нарушение эякуляции.

При феохромоцитоме для уменьшения тахикардии после введения фентоламина применяют β-адреноблокаторы. Нельзя назначать β-адреноблокаторы до фентоламина, так как при феохромоцитоме β-адреноблокаторы способствуют повышению артериального давления.

Пророксан (Prorохаn) блокирует центральные и периферические постсинаптические α_1-адренорецепторы и пресинаптические α_2—адренорецепторы. Оказывает гипотензивное и седативное действия. Уменьшает абстиненцию при зависимости к опиоидам, алкоголю. Вводят пророксан под кожу или внутримышечно при гипертензивных кризах. Внутрь назначают для профилактики гипертензивных кризов, при болезни движения.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы — средства первого ряда при лечении:

1) тахиаритмий и экстрасистолии;
2) стенокардии;
3) артериальной гипертензии.

В то же время они противопоказаны при хронических обструктивных заболеваниях легких, облитерирующих заболеваниях сосудов, атриовентрикулярном блоке. Эти вещества снижают физическую активность, вызывают дислипидемию.

β-Адреноблокаторы делят на:

1) β_1-, β_2-адреноблокаторы;
2) β_1-адреноблокаторы;
3) β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

β_1-, β_2-Адреноблокаторы

К β_1-, β_2-адреноблокаторам (неселективные β-адреноблокаторы) относятся пропранолол, надолол, пенбутолол, тимолол.

Пропранолол (Propranolol; анаприлин, обзидан, индерал) в связи **с блокадой β_1-адренорецепторов:**

1) угнетает деятельность сердца:
   а) ослабляет сокращения сердца;
   б) урежает сокращения сердца (снижает автоматизм синусного узла);
   в) снижает автоматизм атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье (в желудочках сердца);
   г) затрудняет атриовентрикулярную проводимость;
2) уменьшает секрецию ренина юкстагломерулярными клетками почек.

В связи **с блокадой β_2-адренорецепторов:**

1) суживает кровеносные сосуды (в том числе и коронарные);
2) повышает тонус гладких мышц бронхов;
3) повышает сократительную активность миометрия;
4) уменьшает гипергликемическое действие адреналина.

Пропранолол липофилен, легко проникает в ЦНС. Длительность действия пропранолола — около 6 ч. Препарат назначают внутрь 3 раза в день; капсулы-ретард — 1 раз в день. В экстренных случаях пропранолол вводят внутривенно медленно.

Показания к применению пропранолола:

1. **Стенокардия напряжения**; в связи с ослаблением и урежением сокращений сердца пропранолол снижает потребление сердцем кислорода *(подробнее см. с. 226)*; при вазоспастической стенокардии пропранолол противопоказан.
2) **Профилактика инфаркта миокарда.** После острой фазы инфаркта миокарда, при стабильном состоянии больного применение пропранолола предупреждает повторные инфаркты и снижает смертность больных (по-видимому, имеет значение снижение потребности сердца в кислороде, перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда; антиаритмическое действие).
3) **Сердечные аритмии.** Пропранолол снижает автоматизм синусного узла, автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла, автоматизм волокон Пуркинье. Эффективен при наджелудочковых тахиаритмиях: синусовой тахикардии, пароксизмальной предсердной тахикардии, мерцании и трепетании предсердий (для нормализации ритма сокращений желудочков). Может быть применен при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма *(подробнее с. 216)*.
4) **Артериальная гипертензия.** Пропранолол уменьшает сердечный выброс (ослабляет и урежает сокращения сердца) и при изолированной систолической гипертензии может снизить артериальное давление при первом же применении. Однако чаще всего при однократном применении пропранолола артериальное давление снижается незначительно, так как, блокируя β_2-адренорецепторы кровеносных сосудов, пропранолол вызывает сужение сосудов и повышение общего периферического сопротивления сосудов.

При систематическом назначении пропранолола в течение 1—2 недель сужение сосудов сменяется их расширением; артериальное давление существенно снижается. Расширение сосудов объясняют:

1) восстановлением барорецепторного депрессорного рефлекса (ослаблен у больных гипертонической болезнью);
2) угнетением центральных симпатических влияний на сердце и сосуды;
3) угнетающим влиянием пропранолола на секрецию ренина (блок β_1-адренорецепторов);
4) блокадой пресинаптических β_2-адренорецепторов (уменьшается выделение норадреналина симпатическими волокнами).

Пропранолол применяют также:
- при гипертрофической кардиомиопатии;
- при тиреотоксикозе (симптоматическая терапия);
- при эссенциальном (семейном) треморе (блок β_2-адренорецепторов скелетных мышц);
- для профилактики мигрени (предупреждает расширение и пульсацию сосудов головного мозга);
- для ослабления абстиненции после приема алкоголя;
- при тревоге, напряжении (уменьшает тахикардию).

При лечении феохромоцитомы α-адреноблокаторами пропранолол применяют после снижения артериального давления для устранения тахикардии, которую вызывают α-адреноблокаторы. Нельзя применять пропранолол до α-адреноблокаторов, так как при феохромоцитоме пропранолол повышает артериальное давление (блокируя β_2-адренорецепторы сосудов, устраняет сосудорасширяющее действие адреналина).

Побочные эффекты пропранолола:
- чрезмерное ослабление сокращений сердца (возможна сердечная недостаточность);
- слабость при физическом напряжении, повышенная утомляемость;
- брадикардия;
- затруднение атриовентрикулярной проводимости (противопоказан при атриовентрикулярном блоке II—III степеней);
- сухость глаз (уменьшение продукции слезной жидкости), ксерофтальмия;
- ощущение похолодания конечностей (сужение периферических сосудов);
- повышение тонуса бронхов (у больных бронхиальной астмой может развиться бронхоспазм);
- повышение тонуса и сократительной активности миометрия;
- снижение толерантности к глюкозе, гипогликемия (устранение гипергликемического действия адреналина, связанного с активацией β_2-адренорецепторов); пропранолол усиливает действие гипогликемических средств.

Кроме того, возможны тошнота, рвота, диарея, спазматические боли в животе, сонливость, ночные кошмары, депрессия, приступы дезориентации, галлюцинации, импотенция, алопеция, кожные высыпания. Пропранолол повышает в плазме крови уровень ЛПОНП и снижает уровень ЛПВП.

Для применения пропранолола характерен **выраженный синдром отмены:** при резком прекращении приема препарата возможно обострение коронарной недостаточности, артериальной гипертензии.

Противопоказан пропранолол при сердечной недостаточности, синдроме слабости синусового узла, выраженной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде II—III степеней, вазоспастической стенокардии (стенокардия Принцметала), спазмах периферических сосудов, бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), феохромоцитоме (при

феохромоцитоме пропранолол повышает артериальное давление; применяется только на фоне α-адреноблокаторов), беременности. Пропранолол усиливает действие гипогликемических средств, применяемых при сахарном диабете.

Надолол (Nadolol; коргард) отличается от пропранолола длительным действием — до 24 ч. Назначают внутрь 1 раз в день для систематического лечения гипертонической болезни, стенокардии напряжения.

Тимолол (Timolol) применяют при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, для профилактики мигрени. Препарат назначают внутрь 2 раза в сутки.

Тимолола малеат (Timolol maleate) применяют при открытоугольной глаукоме в виде глазных капель 1—2 раза в день (тимолол в отличие от пропранолола не оказывает местноанестезирующего действия).

Снижение внутриглазного давления при действии тимолола связывают с уменьшением продукции внутриглазной жидкости. Внутриглазная жидкость образуется за счет секреции клетками эпителия ресничного (цилиарного) тела и фильтрации плазмы крови через эндотелий кровеносных сосудов. Тимолол:

1) блокирует β_2-адренорецепторы эпителия ресничного тела и уменьшает секрецию внутриглазной жидкости;
2) в связи с блокадой β_2-адренорецепторов кровеносных сосудов вызывает их сужение и уменьшает фильтрацию *(табл. 6)*.

Таблица 6. Препараты, применяемые при глаукоме

Препараты	Образование ВГЖ		Отток ВГЖ
	Секреция	Фильтрация	
Пилокарпин	—	—	↑
Адреналин	↓	↓	—
Тимолол	↓	↓	—
Дорзоламид[1]	↓	—	—
Латанопрост[2]	—	—	↑

[1] Дорзоламид (Dorsolamide; трусопт) ингибирует карбоангидразу, участвующую в образовании внутриглазной жидкости. Назначают в виде глазных капель по 1 капле 3 раза в день.

[2] Латанопрост (Latanoprost; ксалатан) — препарат простагландина $F_{2\alpha}$; увеличивает отток внутриглазной жидкости через сосудистую оболочку глазного яблока (увеосклеральный отток). Назначают в виде глазных капель по 1 капле на ночь.

После закапывания раствора тимолола в конъюнктивальный мешок внутриглазное давление начинает снижаться через 20 мин, максимальный эффект достигается через 2 ч; длительность действия — около 24 ч.

β_1-Адреноблокаторы

β_1-Адреноблокаторы (кардиоселективные β-адреноблокаторы) — метопролол, атенолол, талинолол, бетаксолол, бисопролол, эсмолол, небиволол — блокируют преимущественно β_1-адренорецепторы и в меньшей степени β_2-адренорецепторы.

Так как β_1-адреноблокаторы не обладают абсолютной специфичностью в отношении β_1-адренорецепторов, их побочные эффекты в целом сходны с побочными эффектами пропраноло-

ла. Однако по сравнению с неселективными (неизбирательными) β-адреноблокаторами препараты этой группы:

- в меньшей степени повышают тонус бронхов (при бронхиальной астме они все же противопоказаны);
- меньше повышают тонус периферических сосудов;
- в меньшей степени влияют на уровень сахара в крови.

В связи с блокадой β_1-адренорецепторов эти вещества ослабляют и урежают сокращения сердца, снижают секрецию ренина.

Применяют β_1-адреноблокаторы при стенокардии напряжения, сердечных аритмиях, артериальной гипертензии.

Для кратковременного лечения могут быть применены **метопролол** (Metoprolol; беталок), **талинолол** (Talinolol; корданум), которые действуют 6—8 ч и назначаются 3 раза в сутки (выпускают таблетки метопролола с замедленным высвобождением препарата — таблетки-ретард, которые назначают 1 раз в сутки).

Для систематического длительного лечения рекомендуют применять атенолол, бетаксолол, бисопролол, небиволол. Эти препараты назначают 1 раз в сутки.

Атенолол (Atenolol; тенормин) в отличие от пропранолола — гидрофильное соединение, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, меньше влияет на ЦНС. Действует 24 ч. Применяют при артериальной гипертензии, стенокардии, инфаркте миокарда, суправентрикулярных тахиаритмиях.

Бетаксолол (Betaxolol; локрен) действует около 36 ч. Применяют при артериальной гипертензии.

В виде глазных капель (по 1 капле 2 раза в день) бетаксолол (препарат Бетоптик) применяют при открытоугольной глаукоме. После закапывания раствора бетаксолола в конъюнктивальный мешок внутриглазное давление начинает снижаться через 30 мин, максимальный эффект достигается через 2 ч; длительность действия — около 12 ч.

Бисопролол (Bisoprolol; конкор) применяют при артериальной гипертензии, стенокардии, суправентрикулярных аритмиях, хронической сердечной недостаточности (совместно с ингибиторами АПФ).

Небиволол (Nebivolol; небилет) — кардиоселективный β-адреноблокатор с сосудорасширяющими свойствами. Препарат является рацематом: D-изомер оказывает β_1-адреноблокирующее действие, а L-изомер — вазодилататор (способствует высвобождению NO из эндотелия). Снижает силу и частоту сокращений сердца, общее периферическое сопротивление сосудов, артериальное давление. Обладает антиагрегантными, антиоксидантными, противоатеросклеротическими свойствами. Практически не влияет на тонус бронхов, липидный и углеводный обмен; нет синдрома отмены. Небиволол назначают внутрь 1 раз в сутки при артериальной гипертензии (эффект развивается в течение 2—5 дней) и стенокардии.

Эсмолол (Esmolol; бревиблок) — β_1-адреноблокатор кратковременного действия ($t_{1/2}$ — 9 мин). После внутривенного введения действие проявляется через 2 мин и прекращается через 15—20 мин. Кратковременность действия связана с быстрым гидролизом эсмолола эстеразами цитозоля эритроцитов. Раствор эсмолола вводят внутривенно болюсно или капельно при суправентрикулярных тахиаритмиях (мерцательная аритмия, трепетание предсердий), в том числе при возникновении мерцания (фибрилляции) или трепетания предсердий во время или после хирургических операций (для нормализации ритма сокращений желудочков).

β-Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью

β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью, в частности **пиндолол** (Pindolol; вискен), — не относятся, по сути, к β-адреноблокаторам. Эти вещества слабо стимулируют β_1- и β_2-адренорецепторы, то есть являются частичными агонистами этих рецепторов. Так как частичные агонисты препятствуют действию полных агонистов *(с. 42)*, эти вещества ослабляют действие полных агонистов — норадреналина и адреналина на β-адренорецепторы. При этом возникают те же эффекты, что и при действии истинных β-адреноблокаторов. Чем сильнее влияние симпатической иннервации, тем более выражено блокирующее действие этих препаратов. Наоборот, при низком тонусе симпатической иннервации эти вещества мало эффективны.

Практическое значение имеет то, что β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не вызывают чрезмерной брадикардии, в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы, повышают тонус бронхов, тонус периферических сосудов и меньше усиливают действие гипогликемических средств.

Применяют β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью при артериальной гипертензии и стенокардии.

К β_1-адреноблокаторам с внутренней симпатомиметической активностью относятся **ацебутолол и целипролол**.

Ацебутолол (Acebutolol) — β_1-адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью. В состоянии покоя мало влияет на силу и частоту сокращений сердца. При активации симпатических влияний (физическое или эмоциональное напряжение) снижает силу и частоту сокращений сердца, уменьшает потребность миокарда в кислороде. В средних дозах ацебутолол не влияет существенно на тонус бронхов и периферических сосудов. Препарат назначают внутрь 1—2 раза в сутки при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, тахиаритмиях и экстрасистолии.

Целипролол (Celiprolol) — β_1-адреноблокатор с внутренней симпатомиметической и слабой α_2-адреноблокирующей активностью. Назначают внутрь 1 раз в сутки при артериальной гипертензии.

α-, β-Адреноблокаторы

Карведилол (Carvedilol; дилатренд) блокирует β_1-адренорецепторы и β_2-адренорецепторы и в меньшей степени — α_1-адренорецепторы.

В связи с блокадой α_1-адренорецепторов быстро снижает артериальное давление, а в связи с блокадой β-адренорецепторов не вызывает тахикардии.

Обладает антиоксидантными свойствами.

Назначают карведилол внутрь 1—2 раза в сутки при артериальной гипертензии, стабильной стенокардии, а также при умеренной хронической сердечной недостаточности *(с. 200)*.

Побочные эффекты карведилола:

- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- головокружение;
- расстройство мочеиспускания;
- диарея.

Кроме карведилола к данной группе лекарственных средств относится **лабеталол** (Labetalol).

8.4. Симпатолитики

Симпатолитиками называют вещества, которые блокируют симпатическую иннервацию на уровне окончаний норадренергических волокон. Механизмы блокады окончаний норадренергических волокон у разных симпатолитиков различны, однако конечный результат их действия одинаков: симпатолитики уменьшают выделение медиатора — норадреналина — из норадренергических нервных окончаний.

В отличие от адреноблокаторов симпатолитики не влияют на адренорецепторы и не ослабляют действия адреномиметиков. Напротив, на фоне симпатолитиков адреномиметики действуют сильнее, чем обычно, так как при уменьшении выделения медиатора увеличивается количество адренорецепторов.

Блокируя норадренергические нервные окончания, симпатолитики устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды. В результате происходит ослабление и урежение сокращений сердца, расширение кровеносных сосудов — артериальное давление снижается.

При блокаде симпатолитиками симпатической иннервации преобладающими становятся влияния парасимпатической иннервации. Это может проявляться брадикардией, стимуляцией перистальтики желудочно-кишечного тракта, увеличением секреции желез желудка.

К симпатолитикам относят гуанетидин и резерпин.

Гуанетидин (Guanethidine; октадин, исмелин) — эффективное гипотензивное средство длительного действия. Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки. При этом гипотензивное действие развивается постепенно, достигает максимума на седьмой—восьмой день лечения и после отмены препарата сохраняется до двух недель.

Механизм симпатолитического действия гуанетидина связан с его способностью захватываться окончаниями норадренергических волокон. Гуанетидин проникает внутрь везикул и вытесняет из них норадреналин. Накапливаясь в везикулах, гуанетидин препятствует синтезу норадреналина. Действие гуанетидина на везикулы необратимо. Таким образом, гуанетидин вызывает значительное истощение запасов норадреналина в норадренергических нервных окончаниях, что ведет к ослаблению влияний симпатической иннервации.

Действие гуанетидина при систематическом применении развивается в течение нескольких дней, так как для нарушения норадренергической передачи необходимо снижение запасов норадреналина в окончаниях адренергических волокон более чем наполовину. После прекращения приема препарата эффект сохраняется до двух недель (время, необходимое для образования новых везикул).

В связи с угнетением влияний симпатической иннервации функционально преобладают влияния парасимпатической иннервации. Это проявляется такими симптомами, как миоз, брадикардия, повышенная секреция желез желудка, усиленная моторика ЖКТ.

Гуанетидин снижает внутриглазное давление.

Гуанетидин не оказывает влияния на уровень катехоламинов в надпочечниках, так как в них отсутствует механизм обратного нейронального захвата. Гуанетидин не влияет на ЦНС, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Несмотря на высокую эффективность гуанетидина, его применение ограничено побочными эффектами:

- выраженной ортостатической гипотензией;
- брадикардией;
- заложенностью носа;
- увеличением секреции HCl;
- диареей;
- нарушением эякуляции.

При феохромоцитоме гуанетидин не снижает, а повышает артериальное давление.

Трициклические антидепрессанты *(с. 167)* препятствуют действию гуанетидина, так как нарушают захват гуанстидина норадренергическими окончаниями.

Применяют гуанетидин только при тяжелых формах артериальной гипертензии.

Гуанетидин в глазных каплях применяют при первичной открытоугольной глаукоме.

Резерпин (Reserpine) – алкалоид раувольфии (растение, произрастающее в Индии).

Резерпин обладает способностью накапливаться в мембранах везикул в окончаниях норадренергических волокон. При этом:

1) нарушается поступление в везикулы дофамина, и, следовательно, снижается синтез норадреналина;
2) затрудняется обратный захват норадреналина везикулами.

В результате содержание норадреналина в окончаниях норадренергических волокон снижается, вследствие чего нарушается передача возбуждения в норадренергических синапсах – влияния симпатической иннервации уменьшаются *(рис. 35)*.

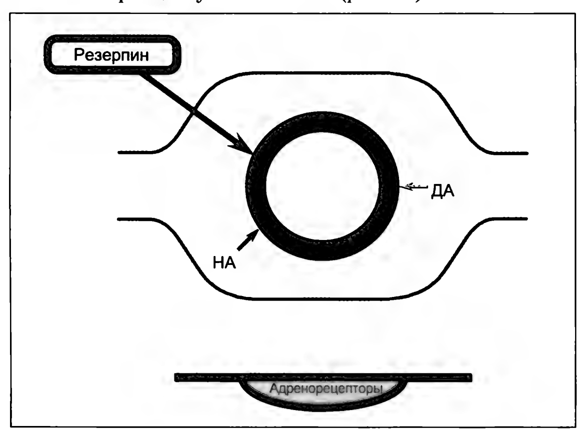


Рис. 35. Механизм действия резерпина

Резерпин депонируется в мембранах везикул и препятствует входу дофамина (ДА) и обратному захвату норадреналина (НА) везикулами.

Действие резерпина на везикулы необратимо, и после отмены препарата его эффект сохраняется до двух недель (время, необходимое для образования новых везикул).

В связи с угнетением влияний симпатической иннервации функционально преобладают влияния парасимпатической иннервации. Это проявляется такими симптомами, как миоз, брадикардия, повышенная секреция желез желудка, усиленная моторика ЖКТ.

В отличие от гуанетидина резерпин снижает содержание катехоламинов (адреналина и норадреналина) в надпочечниках.

В отличие от гуанетидина резерпин проникает через гематоэнцефалический барьер и уменьшает в ЦНС содержание норадреналина, дофамина и серотонина (5-гидрокситриптамин).

В связи со снижением уровня норадреналина в ЦНС резерпин оказывает седативное действие.

Снижение уровня дофамина проявляется слабым антипсихотическим эффектом, явлениями паркинсонизма, повышением секреции пролактина и связанным с этим уменьшением секреции гонадотропных гормонов.

Снижение уровня серотонина и норадреналина может вести к развитию депрессии.

По способности снижать артериальное давление резерпин уступает гуанетидину, однако по длительности действия ему соответствует. Препарат применяют при легких формах артериальной гипертензии.

Резерпин в целом хорошо переносится большинством больных. В отличие от гуанетидина практически не вызывает ортостатической гипотензии. Препарат можно назначать длительное время (привыкания к резерпину не развивается).

Однако при систематическом назначении резерпина у части пациентов могут быть побочные эффекты:

- субъективно неприятное седативное действие (рассеянность мыслей, невозможность сосредоточиться);
- сонливость;
- депрессия;
- явления паркинсонизма;
- гинекомастия;
- импотенция;
- нарушения овариального цикла;
- заложенность носа;
- сухость во рту;
- усиленная секреция желез желудка (противопоказан при язвенной болезни);
- диарея.

При появлении признаков депрессии препарат следует отменить. Для уменьшения симптомов резерпиновой депрессии применяют ингибиторы МАО *(с. 170)*.

В то же время на фоне действия ингибиторов МАО резерпин применять не следует. Резерпин препятствует захвату норадреналина везикулами. Поэтому при ингибировании МАО норадреналин накапливается в цитоплазме норадренергических окончаний, выделяется из окончаний и оказывает стимулирующее влияние на постсинаптические адренорецепторы. В связи с этим на фоне ингибиторов МАО резерпин действует парадоксально: не снижает, а повышает артериальное давление, оказывает не седативное, а возбуждающее действие.

II.2. Средства, действующие на центральную нервную систему

К данной категории лекарственных средств относятся вещества, которые изменяют функции ЦНС, оказывая прямое влияние на различные ее отделы — головной, продолговатый или спинной мозг.

Передача нервных импульсов в синапсах ЦНС, как и в синапсах периферической нервной системы, осуществляется с помощью медиаторов. Роль медиаторов в синапсах ЦНС выполняют ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин (5-гидрокситриптамин), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), возбуждающие аминокислоты (глутаминовая и аспарагиновая).

Лекарственные вещества, влияющие на ЦНС, стимулируют или угнетают передачу нервных импульсов в синапсах. Механизмы действия веществ на синапсы ЦНС различны. Вещества могут влиять на выделение медиаторов или их инактивацию, возбуждать или блокировать рецепторы, на которые действуют медиаторы.

Лекарственные вещества, действующие на ЦНС, представлены следующими группами:

1) средства для наркоза;
2) этанол (этиловый спирт);
3) снотворные средства;
4) противоэпилептические средства;
5) противопаркинсонические средства;
6) миорелаксанты центрального действия;
7) вещества с анальгетической активностью;
8) аналептики;
9) психотропные средства (нейролептики, антидепрессанты, антиманиакальные средства, анксиолитики, седативные средства, психостимуляторы, нейрометаболические стимуляторы).

Одни из этих средств оказывают угнетающее влияние на ЦНС (средства для наркоза, снотворные средства, противоэпилептические средства), другие — стимулирующее (аналептики, психостимуляторы). Некоторые вещества могут вызывать как возбуждающие, так и угнетающие эффекты (например, антидепрессант имипрамин).

Глава 9. Средства для наркоза

Наркоз — обратимое угнетение ЦНС, которое сопровождается потерей сознания, утратой чувствительности, снижением рефлекторной возбудимости и мышечного тонуса. В связи с этим во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций.

Одним из первых средств для наркоза был диэтиловый эфир, впервые примененный для хирургической операции W. T. G. Morton (США) в 1846 году. С 1847 года диэтиловый эфир стал широко применять выдающийся русский хирург Н. И. Пирогов. Долгое время диэтиловый эфир был основным средством для наркоза.

Эфир диэтиловый (Diethyl ether; эфир для наркоза) — $CH_3{-}CH_2{-}O{-}CH_2{-}CH_3$ — жидкость, которая легко испаряется. При вдыхании паров диэтилового эфира развивается наркоз (ингаляционный наркоз).

В действии диэтилового эфира различают четыре стадии:

- I — стадия анальгезии;
- II — стадия возбуждения;
- III — стадия хирургического наркоза;
- IV — агональная стадия.

Стадия анальгезии — утрата болевой чувствительности при сохранении сознания. Дыхание, пульс, артериальное давление мало изменены.

Стадия возбуждения. Сознание полностью утрачено. Вместе с тем некоторые функции ЦНС активируются. У пациентов развивается двигательное и речевое возбуждение (они могут кричать, плакать, петь). Резко повышается мышечный тонус. Усиливаются кашлевой и рвотный рефлексы (возможна рвота). Дыхание и пульс учащены, артериальное давление повышено. Считают, что возбуждение связано с угнетением тормозных процессов в головном мозге.

Стадия хирургического наркоза. Угнетающее влияние диэтилового эфира на головной мозг углубляется и распространяется на спинной мозг. Явления возбуждения проходят. Угнетаются безусловные рефлексы, снижается мышечный тонус. Дыхание урежается, артериальное давление стабилизируется. В этой стадии различают четыре уровня:

1) легкий наркоз;
2) средний наркоз;
3) глубокий наркоз;
4) сверхглубокий наркоз.

По окончании наркоза функции ЦНС восстанавливаются в обратном порядке. Пробуждение после эфирного наркоза происходит медленно (через 20—40 мин) и сменяется длительным (несколько часов) посленаркозным сном.

Агональная стадия. При передозировке эфира диэтилового угнетаются дыхательный и сосудодвигательный центры. Дыхание становится редким, поверхностным. Пульс частый, слабого наполнения. Артериальное давление значительно снижено. Наблюдается цианоз кожи и слизистых оболочек. Зрачки максимально расширены. Смерть наступает при явлениях сердечной недостаточности и остановке дыхания.

Эфир диэтиловый — активное наркотическое средство. Минимальная альвеолярная концентрация паров эфира диэтилового в объемных процентах, при которой у 50% пациентов устраняется двигательная реакция на хирургический разрез кожи — МАК (МАС), составляет 1,9%.

Эфир диэтиловый вызывает выраженную анальгезию и миорелаксацию (оказывает центральное миорелаксирующее действие и затрудняет нервно-мышечную передачу; при одновременном применении курареподобных средств их дозы должны быть уменьшены).

Наркотическая широта (диапазон между наркотической концентрацией и концентрацией, при которой угнетается дыхание) у эфира диэтилового значительная. Это позволяет в полевых условиях проводить эфирный наркоз с помощью простой маски.

При применении эфира диэтилового активируется симпатическая нервная система, поэтому сердечный выброс и артериальное давление существенно не снижаются.

Однако эфир диэтиловый обладает рядом отрицательных свойств:

- раздражает дыхательные пути и в связи с этим усиливает секрецию слюнных и бронхиальных желез; может вызывать ларингоспазм, рефлекторную брадикардию, рвоту;
- для действия эфира диэтилового характерны выраженная и длительная стадия возбуждения;
- пары эфира диэтилового легко воспламеняются и образуют с воздухом взрывоопасные смеси.

В настоящее время эфир диэтиловый применяется для наркоза редко.

При поисках негорючих средств для ингаляционного наркоза были синтезированы галогеносодержащие углеводороды, обладающие наркотическими свойствами, — галотан, энфлуран, изофлуран, севофлуран.

Эти соединения, а также динитрогена оксид (закись азота) составляют современные средства для ингаляционного наркоза. Важным достоинством этих средств является легкая управляемость ингаляционного наркоза.

Кроме того, состояние наркоза вызывают некоторые соединения, которые вводят внутривенно, — пропофол, тиопентал натрий, гексобарбитал, кетамин. Наркоз, вызываемый этими ве-

```
    F   Br
    |   |
F — C — C — H
    |   |
    F   Cl
```

Галотан

```
    F   F       F
    |   |       |
H — C — C — O — C — H
    |   |       |
    Cl  F       F
```

Энфлуран

```
    F   H       F
    |   |       |
F — C — C — O — C — H
    |   |       |
    F   Cl      F
```

Изофлуран

```
                F
                |
    H       F — C — F
    |           |
F — C — O —     C — H
    |           |
    H       F — C — F
                |
                F
```

Севофлуран

ществами, называют неингаляционным наркозом. Особенностями неингаляционного наркоза являются отсутствие стадии возбуждения и малая управляемость глубиной наркоза.

Классификация средств для наркоза:

1) средства для ингаляционного наркоза;
   а) летучие жидкости (галотан; энфлуран; изофлуран; севофлуран);
   б) газообразные средства (динитроген оксид);
2) средства для неингаляционного наркоза (пропофол, тиопентал натрий, гексобарбитал, кетамин).

9.1. Средства для ингаляционного наркоза

Препараты этой группы (пары летучих жидкостей или газообразные вещества) вводят в организм путем вдыхания (ингаляционно). Ингаляционный наркоз проводят обычно с помощью специальных наркозных аппаратов, позволяющих точно дозировать ингаляционные вещества. При этом пары летучих жидкостей или газообразные вещества поступают в дыхательные пути через специальную интубационную трубку, введенную в трахею через голосовую щель.

Ингаляционный наркоз легко управляем, так как наркотические вещества быстро всасываются и выделяются через дыхательные пути.

Скорость наступления наркоза зависит от растворимости наркотического вещества в крови: чем лучше вещество растворимо в крови, тем длительнее достигается наркотическая концентрация в ЦНС, тем медленнее развивается наркотический эффект.

Механизм действия средств для ингаляционного наркоза связан с их высокой липофильностью. Так как клеточные мембраны состоят в основном из липидов, средства для наркоза накапливаются в клеточных мембранах. При этом изменяются свойства мембран — объем, текучесть, свойства мембранных белков, ионных каналов — и в целом нарушается проницаемость мембран.

Средства для ингаляционного наркоза оказывают неспецифическое угнетающее влияние на клетки любых тканей. Однако в первую очередь проявляется действие этих веществ на ЦНС. Это связано с высокой липофильностью, хорошим кровоснабжением и относительно небольшим объемом тканей мозга.

Для всех ингаляционных наркотиков характерны те же стадии действия, что и для диэтилового эфира. В первую очередь угнетаются тормозные системы ЦНС, и с этим связана стадия возбуждения. В последнюю очередь угнетаются жизненно важные центры — дыхательный и сосудодвигательный.

Жидкие летучие средства для наркоза

Галотан (Halothane; фторотан, флуотан) — летучая негорючая жидкость. В практической медицине используют с 1956 года.

Галотан — высокоактивное средство для наркоза (МАК — 0,8%). Применяют галотан с помощью специального испарителя. Наркоз наступает через 3—5 мин. Стадия возбуждения кратковременна, без выраженного двигательного беспокойства. Галотан не раздражает дыхательные пути; оказывает бронхорасширяющее действие. Наркотическая широта галотана достаточная. Пробуждение наступает быстрее, чем после эфирного наркоза.

Анальгезия и миорелаксация при применении галотана выражены меньше, чем при эфирном наркозе. Поэтому галотан обычно комбинируют с динитрогена оксидом (закисью азота), наркотическим анальгетиками, курареподобными средствами.

Галотан выделяется в основном в неизмененном виде через дыхательные пути. Около 20% галотана подвергается биотрансформации в печени под влиянием цитохрома P450.

Побочные эффекты галотана:

- снижение сократимости миокарда;
- брадикардия;
- снижение артериального давления (при концентрации, равной МАК, — на 20—25%);
- сенсибилизация миокарда к действию адреналина и норадреналина (возможны сердечные аритмии; галотан противопоказан при феохромоцитоме);
- снижение тонуса и сократительной активности миометрия;
- гепатотоксическое действие.

При метаболизме галотана в печени образуются токсичные соединения. Основной метаболит галотана — трифторацетат — связывается с белками гепатоцитов и может вызывать некроз ткани печени. В связи с возможным гепатотоксическим действием галотан не рекомендуют применять при заболеваниях печени; нежелательно повторное применение галотана.

Возможно нефротоксическое действие галотана.

Галотан может иногда (особенно при сочетании с суксаметонием) вызывать злокачественную гиперпирексию (повышение температуры до 42—43 °С), которая сопровождается тоническим сокращением скелетных мышц в связи с повышением уровня Ca^{2+} в цитоплазме мышечных волокон. Это осложнение связывают с генетическими изменениями Ca^{2+}-каналов мембраны саркоплазматического ретикулума (рианодиновые рецепторы) волокон скелетных мышц. В этом случае галотан вызывает неконтролируемый выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; чрезмерно повышается в цитоплазме уровень Ca^{2+}, который активирует протеазы, фосфолипазы.

При злокачественной гиперпирексии внутривенно вводят **дантролен**, который блокирует Ca^{2+}-каналы саркоплазматического ретикулума, препятствует выходу Ca^{2+} в цитоплазму и таким образом снижает уровень Ca^{2+} в цитоплазме.

Энфлуран (Enflurane; этран) сходен по свойствам с галотаном; менее активен (МАК — 1,7%). Менее растворим в крови, поэтому действует быстрее. В меньшей степени сенсибилизирует миокард к адреналину и норадреналину. В печени метаболизируется только 2% энфлурана, поэтому препарат не оказывает существенного гепатотоксического действия. Энфлуран обладает бронхорасширяющими свойствами.

При применении энфлурана отмечают некоторое снижение артериального давления; возможны судорожные реакции, нарушения функции почек.

Изофлуран (Isoflurane; форан) по сравнению с энфлураном действует быстрее; более активен (МАК — 1,2%), вызывает более выраженную миорелаксацию, менее токсичен (в печени метаболизируется 0,2% изофлурана). Практически не сенсибилизирует миокард к адреналину и норадреналину. Может вызывать снижение артериального давления и рефлекторную тахикардию. Обладает бронхорасширяющими свойствами, но в то же время может раздражать дыхательные пути и вызывать кашель, ларингоспазм.

Севофлуран (Sevoflurane) — один из наиболее современных препаратов для ингаляционного наркоза. Мало растворим в крови, поэтому для севофлурана характерны быстрые вход и выход из наркоза. МАК севофлурана — 2,1%. Не раздражает дыхательные пути. Мало влияет на сердечно—сосудистую систему (может вызывать некоторое снижение артериального давления без рефлекторной тахикардии). В печени метаболизируется 3% севофлурана.

Газообразные средства для наркоза

Динитрогена оксид (Dinitrogen oxide; закись азота, Nitrogenii oxydum) — N_2O — газ с выраженной анальгетической и малой наркотической активностью. В небольших концентрациях во вдыхаемом воздухе вызывает состояние, напоминающее опьянение, поэтому раньше динитрогена оксид называли веселящим газом.

В концентрации 50% динитрогена оксид вызывает выраженную анальгезию, в концентрации 80% — поверхностный наркоз. Для предупреждения гипоксии анестезиологи применяют газовую смесь, содержащую не более 70% динитрогена оксида.

Динитрогена оксид мало растворим в крови. Наркоз наступает быстро, без выраженной стадии возбуждения и отличается хорошей управляемостью, но небольшой глубиной и отсутствием миорелаксации. Пробуждение наступает в первые минуты после прекращения ингаляции. При быстром прекращении ингаляции возможна гипоксия (быстрое выделение через альвеолы N_2O уменьшает концентрацию O_2 в альвеолах). Последействие практически отсутствует.

Побочные эффекты незначительны; при длительном применении возможно кардиотоксическое действие.

В связи с малой наркотической активностью динитрогена оксид обычно комбинируют с более активными средствами для наркоза, например с галотаном.

9.2. Средства для неингаляционного наркоза

Препараты данной группы вводят чаще всего внутривенно (внутривенный наркоз). Наркоз развивается в первые минуты после введения, без выраженной стадии возбуждения и отличается малой управляемостью.

Пропофол (Propofol; диприван) вводят в вену дробно или капельно. Действие наступает через 20—45 сек (сознание выключается через минуту) без стадии возбуждения. В начале введения препарата возможно апноэ (угнетение дыхательного центра). Сознание восстанавливается через 3—5 мин после окончания инфузии.

Пропофол не вызывает анальгезии, и поэтому препарат применяют совместно с опиоидными анальгетиками.

Применяют пропофол для вводного наркоза, проведения кратковременных операций или диагностических манипуляций.

При применении пропофола снижается общее периферическое сопротивление сосудов, а также сердечный выброс, может быть уменьшение частоты сокращений сердца; снижается артериальное давление. Пропофол вызывает снижение внутричерепного и внутриглазного давления.

При внутривенном введении возможно раздражающее действие на вены.

Тиопентал-натрий (Thiopental sodium) — производное барбитуровой кислоты. Выпускается во флаконах в виде сухого вещества, которое разводят перед введением. После внутривенного введения утрата сознания наступает через 10—30 сек. Наркоз развивается без стадии возбуждения и продолжается 10—20 мин. Пробуждение сменяется посленаркозным сном. Анальгетическое действие и миорелаксация незначительны.

Применяют тиопентал-натрий для вводного наркоза, то есть для введения в состояние наркоза без стадии возбуждения. Возможно использование тиопентала натрия для кратковременных хирургических вмешательств, а также для купирования судорожных состояний.

Противопоказан тиопентал-натрий при нарушениях функции печени и почек.

Гексобарбитал (Hexobarbital; гексенал) — производное барбитуровой кислоты. Применяют внутривенно для вводного наркоза. Длительность действия около 15—30 мин. Возможно угнетающее влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание.

Метогекситал (Methohexital; бриетал) — производное барбитуровой кислоты. После внутривенного введения наркоз продолжается 5—7 мин.

Применяют метогекситал для вводного наркоза, а также для проведения кратковременных хирургических, терапевтических или диагностических манипуляций, которые сопровождаются умеренными болевыми ощущениями.

Натрия оксибат (Sodium oxybate; натрия оксибутират) — наркотическое, снотворное, антигипоксическое средство. Стимулирует ГАМК-ергические процессы в центральной нервной системе. Повышает устойчивость тканей к гипоксии.

Применяют натрия оксибат внутривенно или внутримышечно для неингаляционного наркоза при малотравматичных манипуляциях, а также для вводного или базисного наркоза. После внутривенного введения наркоз наступает через 5—10 мин и продолжается около 2 ч.

Натрия оксибат назначают внутрь при бессоннице, неврозах.

Кетамин (Ketamine; кеталар, калипсол) относят к средствам для наркоза лишь условно. После внутривенного введения препарата действие начинается через 30—60 сек. Развиваются выраженная анальгезия, амнезия и частичная утрата сознания, но не наркоз. Тонус скелетных

мышц не снижается (может несколько повышаться), дыхание, глоточный и кашлевой рефлексы сохранены. Такое состояние обозначают термином **«диссоциативная анестезия»**. Продолжительность действия — 5—10 мин.

При внутримышечном введении эффект развивается через 2—4 мин; длительность действия около 30 мин.

Механизм действия кетамина связывают с блокадой NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартатные рецепторы; рецепторы возбуждающих аминокислот — глутаминовой и аспарагиновой).

Кетамин применяют в основном для кратковременного обезболивания при обработке ожогов, перевязках, в зубоврачебной практике, при болезненных диагностических манипуляциях.

Побочные эффекты кетамина:

- тахикардия;
- повышение артериального давления (стимуляция симпатической нервной системы);
- повышение давления спинномозговой жидкости;
- слюнотечение, тошнота;
- мышечная ригидность;
- по окончании действия препарата — психомоторное возбуждение, галлюцинации.

Глава 10. Этанол

По характеру действия на ЦНС **этанол** (Ethanol; спирт этиловый, Spiritus aethylicus) — C_2H_5OH — может быть отнесен к *средствам для наркоза*. Этанол действует на ЦНС сходно с диэтиловым эфиром: вызывает аналгезию, выраженную стадию возбуждения, а в больших дозах наркоз и агональную стадию.

Однако в отличие от диэтилового эфира наркотическая широта у этанола практически отсутствует — в дозах, вызывающих наркоз, этанол угнетает центр дыхания. Поэтому для хирургического наркоза этанол не пригоден.

Этанол угнетает продукцию антидиуретического гормона, поэтому может увеличивать диурез.

Этанол снижает секрецию окситоцина и оказывает прямое угнетающее влияние на сокращения миометрия; поэтому может задерживать наступление родов *(токолитическое действие)*.

Этанол уменьшает секрецию тестостерона; при систематическом употреблении может вызывать атрофию тестикул, снижение сперматогенеза, феминизацию, гинекомастию.

Этанол расширяет кровеносные сосуды (влияние на ЦНС и прямое сосудорасширяющее действие).

При приеме внутрь этанол быстро всасывается (20% — в желудке, 80% — в кишечнике). Примерно 90% этанола метаболизируется в печени под влиянием алкогольдегидрогеназы (около 2% подвергается действию микросомальных ферментов печени). Образуемый ацетальдегид окисляется альдегиддегидрогеназой; 5—10% неизмененного этанола выводятся легкими, почками, с секретами потовых, слезных, слюнных желез.

В медицинской практике может быть использована I стадия наркотического действия этанола — стадия анальгезии. В частности, этанол может быть применен для профилактики болевого шока при травмах, ранениях (возможно внутривенное введение 5% этанола).

При местном применении этанол оказывает **раздражающее действие**. В концентрации 40% (для детей 20%) этанол используют для компрессов при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов. Спиртовые компрессы накладывают на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную иннервацию с пораженными органами, тканями. Как и другие раздражающие средства (например, горчичники), такие компрессы уменьшают боль и улучшают трофику пораженных органов и тканей.

В концентрации 95% этанол оказывает **вяжущее действие**, которое связано с его способностью денатурировать белки.

При альвеолярном отеке легких используют **противовспенивающее действие** паров этанола для предупреждения и устранения вспенивания транссудата. Больной дышит воздухом, который пропускают через этанол. Пары этанола снижают поверхностное натяжение транссудата и предупреждают его вспенивание.

Особенно часто в практической медицине этанол используют в качестве антисептического (противомикробного) средства. **Противомикробное действие** этанола обусловлено его способностью вызывать денатурацию (свертывание) белков микроорганизмов и усиливается с повышением концентрации. Таким образом, наибольшей противомикробной эффективностью обладает 95% этанол (наибольшая концентрация этилового спирта по Фармакопее). В этой концентрации препарат применяют для обработки хирургического инструмента, катетеров и т. п.

Для обработки рук хирурга и кожи операционного поля чаще используют 70% этанол. В более высокой концентрации этанол оказывает вяжущее действие и плохо проникает в поры кожи (протоки потовых, сальных желез).

Этанол применяют **при отравлениях метанолом** (метиловый спирт). Метанол, так же как и этанол, подвергается действию алкогольдегидрогеназы. Образуется формальдегид (более токсичный, чем ацетальдегид), который превращается в другой токсичный продукт — муравьиную кислоту. Накопление муравьиной кислоты (не утилизируется в цикле трикарбоновых кислот) ведет к развитию ацидоза.

Так как клетки сетчатки глаз содержат алкогольдегидрогеназу, при отравлении метанолом образование муравьиной кислоты происходит и в тканях глаз. Это ведет к повреждению сетчатки и зрительного нерва. При тяжелых отравлениях метанолом возможны необратимые нарушения зрения.

При приеме метанола внутрь опьяняющее действие выражено меньше, чем при приеме этанола. Токсическое действие развивается постепенно в течение 8—10 ч. В тяжелых случаях развиваются судороги, кома, угнетение дыхания.

Алкогольдегидрогеназа проявляет значительно больший аффинитет к этанолу по сравнению с метанолом. При отравлении метанолом назначают внутрь 200—400 мл 20% этанола или вводят 5% этанол внутривенно в 5% растворе глюкозы. Метаболизм метанола замедляется, это препятствует развитию его токсических эффектов.

При бытовом употреблении этанола в составе алкогольных напитков быстро развивается стадия возбуждения (опьянение), для которой характерны снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройства мышления и памяти.

Этанол оказывает выраженное влияние на процессы теплорегуляции. Вследствие расширения кровеносных сосудов кожи при опьянении увеличивается теплоотдача (субъективно это воспринимается как ощущение тепла) и снижается температура тела. Лица, находящиеся в опьянении, в условиях низкой температуры замерзают быстрее, чем трезвые.

При увеличении дозы этанола стадия возбуждения сменяется явлениями угнетения ЦНС, нарушением координации движений, спутанностью сознания, а затем потерей сознания. Появляются признаки угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров — ослабление дыхания и падение артериального давления. Тяжелые отравления этанолом могут приводить к смерти вследствие паралича этих центров.

Острое отравление этанолом (алкоголем) характеризуется признаками глубокого угнетения функций ЦНС. При тяжелом отравлении алкоголем наступает полная потеря сознания и разных видов чувствительности, расслабление мышц, угнетение рефлексов. Наблюдаются симптомы угнетения жизненно важных функций — дыхания и деятельности сердца, снижение артериального давления.

Первая помощь при остром отравлении алкоголем сводится прежде всего к промыванию желудка через зонд для предупреждения всасывания спирта. Для ускорения инактивации алкоголя внутривенно вводят 20% раствор глюкозы, а для коррекции метаболического ацидоза — 4% раствор натрия гидрокарбоната. При глубоком коматозном состоянии для ускоренного выведения этанола из организма применяют гемодиализ.

Хроническое отравление алкоголем (алкоголизм) развивается при систематическом употреблении спиртных напитков и проявляется различными расстройствами деятельности ЦНС, функций органов кровообращения, дыхания, пищеварения. При алкоголизме снижаются память, интеллект, умственная и физическая работоспособность, появляется неустойчивость настроения. На почве алкоголизма нередко возникают серьезные психические нарушения (алкогольные психозы).

Употребление алкоголя во время беременности может приводить к развитию алкогольного синдрома плода, который характеризуется характерными внешними проявлениями (низкий лоб, широко расставленные глаза, уменьшение окружности черепа), а в дальнейшем — задержкой умственного и физического развития, асоциальным поведением.

При резком прекращении систематического приема алкоголя у алкоголиков примерно через 8 ч развиваются симптомы абстиненции — тремор, тошнота, потливость, а в дальнейшем могут быть клонические судороги, галлюцинации. В тяжелых случаях развивается состояние, обозначаемое термином delirium tremens («белая горячка»): спутанность сознания, возбуждение, агрессивность, тяжелые галлюцинации. Для уменьшения симптомов абстиненции рекомендуют применять бензодиазепины (диазепам), клонидин; для уменьшения симптомов активации симпатической нервной системы — пропранолол.

Алкоголизм, как правило, приводит к моральной и физической деградации личности. Этому способствуют поражения ЦНС и заболевания внутренних органов, возникающие при хроническом отравлении алкоголем. Развиваются дистрофия миокарда, хронические поражения желудка (гастрит) и кишечника (колит), заболевания печени и почек. Нередко алкоголизм сопровождается упадком питания, истощением, снижением сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. При алкоголизме у мужчин и женщин существенно нарушаются функции половой системы. Установлена связь между алкоголизмом родителей и некоторыми врожденными дефектами умственного и физического развития потомства (врожденное слабоумие, задержка роста и др.).

Больных алкоголизмом лечат в специализированных наркологических отделениях лечебных учреждений. Большинство современных способов лечения алкоголизма направлено на то, чтобы вызывать у больного отвращение к алкоголю. В основе методов лечения лежит выработ-

ка отрицательных условных рефлексов на алкоголь. Например, сочетают прием небольших количеств алкоголя с введением апоморфина (рвотное средство). В результате один только вид или запах алкоголя вызывает у пациентов тошноту и рвоту.

Сходный принцип используют при лечении алкоголизма, применяя **дисульфирам** (Disulfiram; антабус, радотер, тетурам).

Этанол под влиянием алкогольдегидрогеназы превращается в ацетальдегид, который значительно превосходит этанол по токсичности. Обычно ацетальдегид быстро окисляется ацетальдегиддегидрогеназой. Дисульфирам ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и задерживает окисление этилового спирта на стадии ацетальдегида.

Активный метаболит дисульфирама — метилдиэтилдитиокарбамат — ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу постепенно (максимальное действие через три дня приема), поэтому после отмены дисульфирама эффект сохраняется 7—14 дней.

Дисульфирам ингибирует дофамин-β-гидроксилазу, и поэтому снижает влияние симпатической иннервации.

В специализированном стационаре больным алкоголизмом систематически назначают таблетки дисульфирама. В определенные дни лечения пациенты получают небольшие количества алкоголя (40—50 мл водки). Образующийся ацетальдегид вызывает гиперемию лица, пульсирующую головную боль, ортостатическую гипотензию, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, потливость, жажду, тошноту, рвоту. Таким путем у больных постепенно вырабатывается отрицательный условный рефлекс (отвращение) к спиртным напиткам.

Следует иметь в виду, что на фоне лечения дисульфирамом интоксикация при приеме алкоголя может протекать очень тяжело и сопровождаться сосудистым коллапсом (резким падением артериального давления), угнетением дыхания, потерей сознания, судорогами. Поэтому лечение дисульфирамом можно проводить только под строгим врачебным контролем.

Пролонгированная лекарственная форма дисульфирама в виде имплантационных таблеток выпускается под названием Эспераль. Таблетки вшивают в подкожную клетчатку; их постепенное рассасывание обеспечивает длительную циркуляцию дисульфирама в крови. Больные строго предупреждаются о недопустимости, опасности приема алкоголя в течение срока действия препарата.

Акампрозат (Acamprosate) — агонист рецепторов ГАМК; снижает влечение к этиловому спирту. Назначают внутрь длительно после курса лечения алкоголизма.

Глава 11. Снотворные средства

Снотворными средствами называют лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному (физиологическому) сну. При бессоннице с помощью снотворных средств можно ускорить наступление сна, увеличить его продолжительность и глубину. В малых дозах снотворные средства оказывают седативное (успокаивающее) действие.

Различают:

1) снотворные средства с ненаркотическим типом действия (бензодиазепины и др.);
2) снотворные средства с наркотическим типом действия (барбитураты, хлоралгидрат).

11.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

К этой группе веществ относят:

1) бензодиазепины;
2) небензодиазепиновые блокаторы бензодиазепиновых рецепторов;
3) блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов;
4) мелатонин.

Бензодиазепины

Бензодиазепины – большая группа соединений, которые используют в качестве снотворных, анксиолитических, противоэпилептических, миорелаксирующих средств.

Эти соединения стимулируют в ЦНС бензодиазепиновые рецепторы (ω_1-рецепторы), которые аллостерически связаны с $ГАМК_А$-рецепторами *(рис. 36)*.

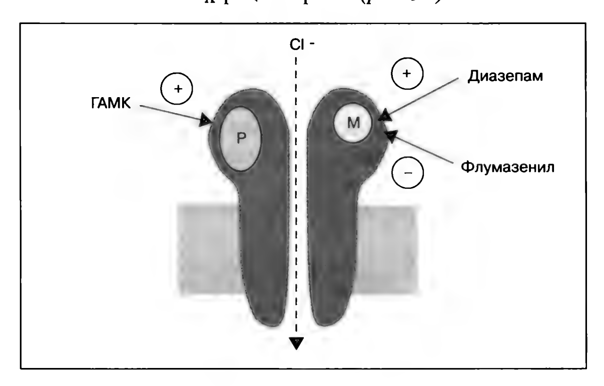


Рис. 36. Механизм действия ГАМК, диазепама и флумазенила

При действии ГАМК на $ГАМК_А$-рецепторы (Р — рецепторные места связывания) открываются Cl^--каналы и развивается гиперполяризация мембраны нейрона. Диазепам действует на модулирующие места связывания (М; бензодиазепиновые рецепторы) и повышает чувствительность $ГАМК_А$-рецепторов к ГАМК. Флумазенил блокирует бензодиазепиновые рецепторы.

При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов повышается чувствительность $ГАМК_А$-рецепторов к ГАМК (тормозный медиатор). При возбуждении $ГАМК_А$-рецепторов открываются Cl^-каналы, ионы Cl^- входят в нервные клетки, это ведет к гиперполяризации клеточной мембраны и тормозным эффектам. При действии бензодиазепинов увеличивается частота открытия Cl^-—каналов. Таким образом, бензодиазепины усиливают процессы торможения в ЦНС.

Фармакологические эффекты бензодиазепинов:

1) анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, напряжения);
2) седативный;
3) снотворный;
4) миорелаксирующий;
5) противосудорожный;

6) амнестический; в высоких дозах бензодиазепины вызывают антероградную амнезию на несколько часов (нарушается трансформация кратковременной памяти в длительную память, и впоследствии человек не помнит, что происходило в эти часы; это может быть использовано для премедикации перед хирургическими операциями).

При бессоннице бензодиазепины способствуют наступлению сна, увеличивают его продолжительность. Однако при этом несколько изменяется структура сна: уменьшается длительность REM-фаз сна (быстрый сон, парадоксальный сон: периоды по 20—25 мин, которые повторяются в течение сна несколько раз, сопровождаются сновидениями и быстрыми движениями глазных яблок — Rapid Eye Movements).

Эффективности бензодиазепинов в качестве снотворных средств, безусловно, способствуют их анксиолитические свойства: уменьшается тревога, напряженность, чрезмерная реакция на окружающие раздражители.

В качестве снотворных средств из бензодиазепинов чаще всего используют нитразепам, флунитразепам, темазепам, триазолам, эстазолам, мидазолам.

Нитразепам (Nitrazepam; радедорм, эуноктин) назначают внутрь за 30 мин до сна. Препарат уменьшает чрезмерные реакции на посторонние раздражители, способствует наступлению сна и обеспечивает сон в течение 6—8 ч. В связи с длительной элиминацией ($t_{1/2}$ — 18—49 ч) при повторных назначениях возможна кумуляция препарата.

При систематическом применении нитразепама могут проявиться его побочные эффекты:

- вялость, сонливость, замедленные реакции;
- возможны диплопия (двоение в глазах), нистагм;
- кожный зуд, сыпь;
- выраженный синдром отмены — тревога, ночные кошмары, бессонница.

Флунитразепам (Flunitrazepam; рогипнол) по химической структуре и свойствам сходен с нитразепамом; действует несколько короче ($t_{1/2}$ — 16—36 ч). Назначают флунитразепам внутрь при бессоннице, а также внутримышечно — для премедикации перед хирургическими операциями, внутривенно — для введения в наркоз.

Темазепам (Temazepam) и **триазолам** (Triazolam) действуют менее продолжительно ($t_{1/2}$ — 8 и 3 ч соответственно). Их назначают в качестве снотворных средств внутрь за 30 мин до сна, в основном при нарушениях засыпания. При применении этих препаратов последействие практически отсутствует. Однако более выражен синдром отмены.

Эстазолам (Estazolam) назначают внутрь в качестве снотворного средства ($t_{1/2}$ — 17 ч).

Мидазолам (Midazolam; дормикум) — эффективное снотворное средство непродолжительного действия ($t_{1/2}$ — 1,5—2 ч). После приема внутрь снотворное действие проявляется через 20 мин. Применяют мидазолам при нарушениях засыпания. Выраженное угнетающее влияние мидазолама на ЦНС связывают не только со стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов, но и с нарушением обратного нейронального захвата ГАМК, что ведет к повышению уровня ГАМК в тканях мозга.

При внутривенном введении мидазолам вызывает глубокий сон через 2—3 мин и может быть использован для введения в наркоз. По сравнению с диазепамом мидазолам меньше раздражает вены и реже вызывает тромбофлебиты. Внутримышечно мидазолам вводят для премедикации перед хирургическими операциями.

При систематическом применении бензодиазепинов к ним развивается психическая и физическая лекарственная зависимость. При резкой отмене бензодиазепинов усиливаются тревога, страхи, бессонница, ночные кошмары.

Бензодиазепины в целом мало токсичны, но в больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания. В этих случаях внутривенно вводят специфический антагонист бензодиазепиновых рецепторов **флумазенил** (Flumazenil).

Небензодиазепиновые стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов

Золпидем (Zolpidem; ивадал) — производное имидазопиридина; специфический агонист бензодиазепиновых ω_1-рецепторов.

Зопиклон (Zopiclone; имован) — производное циклопирролона; стимулирует ω_1- и ω_2-рецепторы.

Оба препарата мало влияют на структуру сна, не проявляют выраженного миорелаксирующего и противосудорожного действия, не вызывают синдрома отмены и в связи с этим лучше переносятся больными. Эти препараты укорачивают время засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают продолжительность и улучшают качество сна.

Золпидем и зопиклон назначают за 20—30 мин до сна; длительность действия — 6 ч (применяют в основном при нарушении засыпания).

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Снотворными свойствами обладают блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, проникающие в ЦНС.

Дифенгидрамин (Diphenhydramine; димедрол) оказывает выраженное снотворное действие. Однако чаще применяется как противоаллергическое средство.

Доксиламин (Doxylamine; донормил) — блокатор H_1-рецепторов, который используют в основном в качестве снотворного средства. Препарат облегчает засыпание, увеличивает длительность сна, практически не влияет на структуру сна. Применяют доксиламин при бессоннице за 15—30 мин до сна. В связи с М-холиноблокирующими свойствами доксиламин противопоказан при глаукоме, нарушениях мочеиспускания.

Мелатонин

Мелатонин (Melatonin) — синтетический аналог мелатонина (гормон эпифиза), участвующего в обеспечении циркадианных ритмов смены бодрствования и сна. Секреция мелатонина зависит от времени суток и повышается при снижении освещенности (70% мелатонина продуцируется ночью). Мелатонин повышает содержание ГАМК в головном мозге. Угнетает секрецию гонадотропинов.

Лекарственный препарат мелатонина способствует засыпанию, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения. Мелатонин нормализует циркадианные ритмы, регулирует цикл сон — бодрствование, адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов.

Применяют мелатонин в качестве снотворного и адаптогенного средства, особенно при расстройствах циркадианных ритмов сна, связанных с переездом в другой часовой пояс. Назначают внутрь за час до сна.

11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия

К этой группе относятся производные барбитуровой кислоты — амобарбитал, фенобарбитал, пентобарбитал, а также хлоралгидрат. В больших дозах эти вещества способны оказывать наркотическое действие.

Барбитураты

Барбитураты (производные барбитуровой кислоты) — высокоэффективные снотворные средства; способствуют наступлению сна, предупреждают частые пробуждения, увеличивают общую продолжительность сна.

Механизм снотворного действия барбитуратов связывают с потенцированием тормозного действия ГАМК (повышают чувствительность $ГАМК_А$-рецепторов) и активацией Cl^--каналов, а также с непосредственным угнетающим влиянием на проницаемость клеточных мембран для ионов Ca^{2+}, Na^+.

Барбитураты существенно нарушают структуру сна — укорачивают периоды быстрого (парадоксального) сна (REM-фазы).

Постоянное применение барбитуратов может привести к нарушениям высшей нервной деятельности. Резкое прекращение систематического приема барбитуратов проявляется в виде синдрома отмены (синдрома отдачи), при котором длительность быстрого сна чрезмерно увеличивается, что сопровождается ночными кошмарами.

При систематическом применении барбитуратов к ним развивается физическая лекарственная зависимость.

Амобарбитал (Amobarbital) назначают внутрь за 30 мин до сна; длительность действия 6—8 ч. После пробуждения возможна сонливость.

Фенобарбитал (Phenobarbital; люминал) как снотворное средство действует более медленно и продолжительно — около 8 ч. Оказывает выраженные последействия ($t_{1/2}$ — 72 ч) — сонливость, нарушение координации. В настоящее время в качестве снотворного средства применяется редко. Фенобарбитал используют в основном в качестве противоэпилептического средства *(с. 135)*.

Ранее в качестве снотворного средства использовали пентобарбитал (Pentobarbital; этаминал натрий, нембутал).

Острое отравление барбитуратами проявляется такими симптомами, как угнетение дыхания (дыхание становится редким, поверхностным), сердечно-сосудистая недостаточность (слабый пульс, падение артериального давления, цианоз), ослабление роговичного и сухожильных рефлексов, коматозное состояние.

Специфических антагонистов барбитуратов не существует. Аналептики при тяжелых отравлениях барбитуратами противопоказаны: они не восстанавливают дыхание, но повышают потребность мозга в кислороде — кислородная недостаточность усугубляется.

Основными мероприятиями при отравлении барбитуратами считают методы ускоренного выведения барбитуратов из организма. Если пострадавший в сознании, вызывают рвоту, проводят гастральный лаваж (промывание желудка). При бессознательном состоянии пострадавшего гастральный лаваж проводят после предварительной интубации. Применяют кишечный лаваж, увеличивают диурез.

В тяжелых случаях наилучшим методом является гемосорбция. При отравлении диализирующимися барбитуратами применяют гемодиализ, при отравлении препаратами, которые выводятся почками хотя бы частично в неизмененном виде, — форсированный диурез.

Хлоралгидрат

Хлоралгидрат (Chloral hydrate) — алифатическое соединение. Относится к снотворным средствам наркотического типа. Не нарушает структуру сна, но в качестве снотворного средства применяется редко, так как обладает раздражающими свойствами. Иногда хлоралгидрат применяют в лекарственных клизмах для прекращения психомоторного возбуждения.

Глава 12. Противоэпилептические средства

Эпилепсия — хроническое заболевание ЦНС, которое проявляется периодически возникающими приступами (припадками) с нарушениями сознания, с судорожными проявлениями или без них.

Различают парциальные (частичные, фокальные, очаговые) судороги и генерализованные судороги.

Парциальные судороги связаны с возникновением отдельных очагов возбуждения в моторной или сенсорной коре головного мозга.

Парциальные судороги могут проявляться кратковременными (30—60 сек) непроизвольными повторными мышечными сокращениями ограниченной локализации без потери сознания (простые парциальные судороги) или с изменениями сознания (сложные парциальные судороги). Судорожные реакции связаны с очагами возбуждения в моторной коре головного мозга.

Возможны кратковременные парестезии (изменения в сенсорной коре) или зрительные нарушения (связаны с изменениями в зрительной коре).

Парциальные судороги могут переходить в генерализованные судороги с потерей сознания.

При генерализованных судорогах возбуждение охватывает оба полушария головного мозга и проявляется на ЭЭГ высокоамплитудными разрядами. Генерализованные припадки могут проявляться в форме тонико-клонических судорог, абсансов, миоклонических судорог.

Припадок **тонико-клонических судорог** (большой судорожный припадок, grand mal) характеризуется генерализованными (охватывающими все тело) судорогами, протекающими на фоне потери сознания.

Вначале возникает тоническая фаза (напряжение мышц тела; одновременное сокращение сгибателей и разгибателей, которое сопровождается падением). Тоническую фазу связывают с внезапным выключением тормозных процессов, опосредованных действием ГАМК.

Затем следует клоническая фаза — чередование (осцилляции) тормозных ГАМК-ергических процессов с возбуждающими (глутаматэргическими компонентами). Эта фаза проявляется клоническими судорогами (clonus — биение) — чередованием сокращений и расслабления скелетных мышц конечностей, туловища.

Далее преобладают тормозные процессы, наступает расслабление скелетных мышц; сознание остается выключенным.

Припадок продолжается обычно 2—5 мин, может сопровождаться остановкой дыхания, непроизвольным мочеиспусканием, дефекацией и заканчиваться переходом в глубокий сон.

Абсансы (absense — отсутствие), или малые приступы (petit mal), проявляются кратковременной (5—15 сек) потерей сознания с застывшим взглядом, как правило, без заметных судорог, после чего продолжается обычное поведение. Абсансы связывают с возникновением циркуляции импульсов между корой головного мозга и таламусом при активации Ca^{2+}-каналов нейронов таламуса.

Миоклонические судороги (миоклонус—эпилепсия) проявляются внезапными кратковременными симметричными подергиваниями мышц конечностей или туловища, вздрагиваниями, которые могут сопровождаться нарушением сознания.

Наиболее тяжелым проявлением эпилепсии является **эпилептический статус**, при котором большие судорожные припадки следуют один за другим так часто, что больной обычно не приходит в сознание; возможен летальный исход вследствие нарушения дыхания.

Противоэпилептические средства назначают внутрь систематически в течение длительного времени *для предупреждения* приступов эпилепсии.

Только при эпилептическом статусе лекарственные препараты вводят внутривенно для прекращения судорог.

В связи с длительным применением противоэпилептических средств особое значение приобретают их побочные эффекты.

Действие противоэпилептических средств направлено на предупреждение возникновения и распространения патологической импульсации в головном мозге. С этой целью используют препараты, которые подавляют возбудительные или усиливают тормозные процессы.

Для подавления возбудительных процессов применяют лекарственные вещества, которые блокируют Na^{+}-каналы (фенитоин, карбамазепин), Ca^{2+}-каналы (этосуксимид), уменьшают высвобождение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Для активации тормозных процессов применяют вещества, которые усиливают действие тормозного медиатора ЦНС — ГАМК (фенобарбитал, диазепам, клоназепам, габапентин).

Некоторые препараты оказывают более сложное действие. Например, вальпроевая кислота (вальпроат) блокирует Na^{+}-каналы, Ca^{2+}-каналы Т-типа и повышает уровень ГАМК.

При лечении эпилепсии применяют также ингибиторы карбоангидразы.

Для предупреждения **парциальных судорог** используют карбамазепин (средство выбора), фенитоин, вальпроевую кислоту, а также габапентин, ламотриджин, клоназепам.

Для предупреждения **тонико—клонических судорог** применяют фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевую кислоту, а также примидон, ламотриджин.

Для предупреждения **абсансов** назначают этосуксимид, вальпроевую кислоту, клоназепам, триметадион.

Для предупреждения **миоклонических судорог** применяют вальпроат, клоназепам, а также ламотриджин.

Для купирования (прекращения) **эпилептического статуса** внутривенно вводят диазепам, фенитоин-натрий, фенобарбитал-натрий, а в более тяжелых случаях — тиопентал-натрий.

12.1. Средства, блокирующие Na^+-каналы

Фенитоин (Phenytoin; дифенин) — эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах (но не при абсансах). Обычно фенитоин назначают внутрь для профилактики эпилептических припадков 1 раз в сутки ($t_{1/2}$ фенитоина — 12—24 ч). При эпилептическом статусе натриевую соль фенитоина вводят внутривенно.

Механизм действия фенитоина связывают с его способностью блокировать Na^+-каналы (фенитоин замедляет восстановление активности Na^+-каналов после их инактивации). При этом нарушается процесс деполяризации, подавляются повторные разряды и распространение импульсов.

Фенитоин снижает высвобождение норадреналина, ацетилхолина, серотонина, возбуждающих аминокислот.

В связи с блокадой Na^+-каналов кардиомиоцитов фенитоин оказывает противоаритмическое действие *(с. 216)*.

Побочные эффекты фенитоина:

- головная боль;
- тошнота;
- нистагм, диплопия;
- атаксия, тремор;
- гиперплазия десен;
- кожная сыпь, зуд;
- гирсутизм.

Возможны остеомаляция, мегалобластическая анемия. Фенитоин обладает тератогенными свойствами.

Карбамазепин (Carbamazepine; тегретол, финлепсин) — блокатор Na^+-каналов. Препятствует возникновению очага возбуждения в головном мозге и распространению судорожной активности.

Эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах.

Не применяют при абсансах и миоклонической эпилепсии.

Кроме того, карбамазепин — одно из самых употребительных обезболивающих средств при невралгии тройничного нерва и глоссо-фарингеальной невралгии. Препарат применяют также при диабетической нейропатии.

Карбамазепин обладает нормотимическими и антиманиакальными свойствами и применяется при аффективных расстройствах, острых маниакальных состояниях (при маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза).

Карбамазепин может ослаблять проявления синдрома алкогольной абстиненции.

При несахарном диабете карбамазепин снижает диурез и жажду.

Побочные эффекты карбамазепина:

- тошнота;
- головная боль;
- сонливость;
- диплопия;
- аритмии;

- атаксия;
- нарушения функции печени;
- анемия, лейкопения (возможен агранулоцитоз; необходимы систематические анализы крови).

В связи с холиноблокирующими свойствами карбамазепин может вызывать нарушение аккомодации, сухость во рту, констипацию.

Вальпроевая кислота (Valproic acid; конвулекс) и **вальпроат натрия** (Valproate sodium; депакин) блокируют Na^{+}-каналы и отчасти Ca^{2+}-каналы Т-типа. Активируют глутаматдекарбоксилазу (увеличивается образование ГАМК из глутаминовой кислоты) и ингибируют ГАМК-трансаминазу (повышается уровень ГАМК).

Эффективны для профилактики тонико-клонических судорог, парциальных судорог и атипичных абсансов.

Побочные эффекты:
- седативное действие;
- атаксия, тремор;
- тошнота;
- боли в области желудка;
- нарушения функции печени;
- тромбоцитопения, нейтропения;
- алопеция.

Ламотриджин (Lamotrigine) блокирует Na^{+}-каналы пресинаптической мембраны в глутаматергических синапсах и уменьшает высвобождение глутаминовой кислоты.

Применяют ламотриджин для предупреждения парциальных и тонико-клонических судорог, а также при атипичных абсансах.

Топирамат (Topiramate) блокирует Na^{+}-каналы, повышает частоту активации ГАМК$_{A}$-рецепторов. Применяют при парциальных и генерализованных судорогах.

12.2. Средства, блокирующие Ca^{2+}-каналы Т-типа

К этой подгруппе противоэпилептических средств относятся этосуксимид и вальпроевая кислота *(см. выше)*.

Этосуксимид (Ethosuximide; суксилеп) — основное средство для профилактики абсансов, которые связывают с активацией Ca^{2+}-каналов Т-типа в таламусе, снижением порога потенциалов действия и ритмическими разрядами нейронов таламуса. Этосуксимид блокирует Ca^{2+}-каналы Т-типа в клеточных мембранах нейронов таламуса.

Побочные эффекты этосуксимида:
- тошнота, рвота, анорексия;
- сонливость;
- головная боль;
- фотофобия;
- лейкопения, тромбоцитопения;
- крапивница.

12.3. Средства, усиливающие тормозное действие ГАМК

Противоэпилептическое действие оказывают **бензодиазепины**. Соединения этой группы стимулируют бензодиазепиновые рецепторы и таким образом повышают чувствительность ГАМК$_А$-рецепторов к тормозному действию ГАМК. При действии ГАМК на ГАМК$_А$-рецепторы Cl^--каналов клеточной мембраны нейронов происходит открытие Cl^--каналов; вход ионов Cl^- вызывает гиперполяризацию мембраны (тормозный эффект).

Из бензодиазепинов при эпилепсии применяют обычно диазепам и клоназепам.

Диазепам (Diazepam; седуксен, реланиум) — препарат выбора для купирования эпилептического статуса (внутривенное введение).

Клоназепам (Clonazepam) применяют чаще всего при парциальных судорогах, а также при миоклонус-эпилепсии, малых припадках.

Барбитураты, так же как и бензодиазепины, повышают чувствительность ГАМК$_А$-рецепторов к тормозному действию ГАМК. Однако кроме этого барбитураты оказывают прямое тормозное действие на Cl^--каналы, содержащие ГАМК$_А$-рецепторы. Возможно прямое угнетающее действие на проницаемость клеточных мембран.

Фенобарбитал (Phenobarbital; люминал) — один из первых противоэпилептических препаратов. Седативное и снотворное средство. При постоянном применении в умеренных дозах фенобарбитал предупреждает возникновение больших судорожных припадков, не проявляя снотворного действия. Эффективен и при парциальных (частичных) судорогах. При абсансах фенобарбитал не только неэффективен, но может их даже усиливать.

Побочные эффекты фенобарбитала:

- седативное действие, сонливость;
- нистагм;
- атаксия;
- парадоксальные реакции (необычное возбуждение, бессонница);
- лейкопения, тромбоцитопения;
- кожные высыпания;
- привыкание;
- лекарственная зависимость;
- синдром отмены.

Фенобарбитал — эффективный индуктор микросомальных ферментов печени, поэтому может ослаблять действие других лекарственных веществ, которые инактивируются этими ферментами.

Бензобарбитал (Benzobarbital; бензонал) — противоэпилептическое, седативное средство. В организме метаболизируется до фенобарбитала.

Примидон (Primidone; гексамидин) по химической структуре незначительно отличается от фенобарбитала (в печени частично превращается в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид, обладающий противоэпилептической активностью). В меньшей степени, чем фенобарбитал, оказывает седативное действие. Применяют примидон для предупреждения больших судорожных припадков, парциальных судорог, миоклонических судорог.

Габапентин (Gabapentin) по химическому строению имеет сходство с ГАМК. Однако не стимулирует ГАМК-рецепторы, не влияет на обратный нейрональный захват ГАМК. Есть данные об угнетающем влиянии габапентина на Ca^{2+}-каналы. Габапентин эффективен при парциальных судорогах (резервный препарат).

12.4. Ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид (Acetazolamide; диакарб) оказывает противоэпилептическое действие в связи с тем, что, ингибируя карбоангидразу в центральной нервной системе, уменьшает продукцию спинномозговой жидкости. По той же причине ацетазоламид эффективен при горной болезни. Назначают ацетазоламид внутрь при эпилепсии, при горной болезни (для ускорения адаптации). Ацетазоламид уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и назначается внутрь при глаукоме (более эффективен дорзоламид в виде глазных капель).

Глава 13. Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходное с ней состояние, обозначаемое термином «паркинсонизм», характеризуются такими симптомами, как:

- тремор (дрожание) головы, рук;
- мышечная ригидность (резко повышенный тонус скелетных мышц);
- брадикинезия (затрудненность, замедленность движений).
- характерны также постуральная неустойчивость, семенящая походка; больные с трудом меняют направление движения.

Указанные симптомы связаны с нарушением дофаминергической передачи в базальных ядрах головного мозга — в neostriatum, в частности в хвостатом ядре.

Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в neostriatum и выделяют в качестве тормозного медиатора дофамин, который, действуя на D_2-рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum *(рис. 37)*. При болезни Паркинсона происходит разрушение значительной части дофаминергических нейронов черной

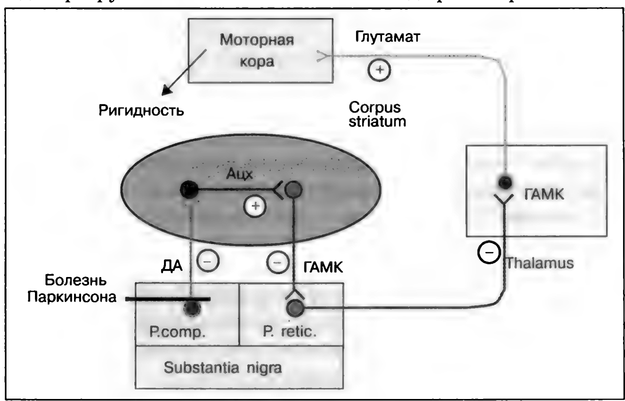


Рис. 37. Механизм развития ригидности при болезни Паркинсона

При болени Паркинсона происходит дегенерация дофаминергических нейронов Substantia nigra. Снижается тормозное влияние дофамина на холинергические нейроны neostriatum. Изменяется активность ГАМК-ергических нейронов. Повышается выделение глутамата; развивается ригидность. P. comp. — Pars compacta; P. retic. — Pars reticulata.

субстанции, и, соответственно, ослабляется их тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum. Повышение активности холинергических нейронов ведет к развитию указанных проявлений болезни Паркинсона. Таким образом, для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма необходимо либо усиливать дофаминергические влияния, либо снижать влияние холинергических нейронов.

Классификация противопаркинсонических средств:

- средства, стимулирующие дофаминергические синапсы (леводопа, селегилин; амантадин, бромокриптин);
- холиноблокаторы (тригексифенидил, бипериден).

13.1. Средства, стимулирующие дофаминергические синапсы

Леводопа (Levodopa; левовращающий изомер ДОФА) — один из наиболее эффективных противопаркинсонических препаратов. Назначается внутрь. Небольшое количество леводопы (около 1%) путем активного транспорта проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС и под влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин (препарат дофамина в этом случае неэффективен, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер). Леводопа уменьшает брадикинезию, мышечную ригидность и в меньшей степени — тремор.

Леводопа значительно улучшает качество жизни больных при болезни Паркинсона, но не замедляет развитие заболевания (продолжается уменьшение количества дофаминергических нейронов в черной субстанции). Примерно через 4—5 лет эффективность леводопы значительно снижается. В связи с нарушением способности дофаминергических нейронов депонировать дофамин после приема леводопы состояние больного быстро улучшается, но через 2—3 ч внезапно появляются брадикинезия, мышечная ригидность — синдром on-off (включение-выключение). Назначение леводопы в более высоких дозах устраняет брадикинезию и ригидность, но вызывает дискинезию (непроизвольные движения лица, конечностей), напоминающую дискинезию при болезни Хантингтона.

Для ослабления указанного синдрома применяют препараты леводопы пролонгированного действия или комбинируют леводопу с другими препаратами, улучшающими дофаминергическую передачу.

Леводопу не применяют при паркинсонизме, вызванном нейролептиками (леводопа уменьшает симптомы паркинсонизма, но одновременно снижает нейролептическое действие).

Побочные эффекты леводопы:

- тошнота, рвота (возбуждение D_2-рецепторов триггер-зоны рвотного центра);
- нарушение аппетита;
- бессонница, ночные кошмары;
- ажитация, тревога;
- депрессия;
- дезориентация, галлюцинации;
- ортостатическая гипотензия, тахикардия, сердечные аритмии, связанные с действием дофамина, образующегося из леводопы на периферии (дофамин расширяет кровеносные сосуды за счет стимуляции D_1-рецепторов, а также стимулирует β_1-адренорецепторы сердца);

- анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- кожный зуд, сыпь.

Противопоказана леводопа при психозах, закрытоугольной глаукоме.

Для уменьшения побочных эффектов леводопу применяют вместе **с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы,** которые не проникают в ЦНС, — карбидопой (Carbidopa) или бенсеразидом (Benserazide). При этом уменьшается превращение леводопы в дофамин на периферии, и большее количество леводопы поступает в ЦНС. Это позволяет снизить терапевтическую дозу леводопы и уменьшить побочные эффекты леводопы, связанные с образованием дофамина на периферии.

Комбинированные препараты — **леводопа + карбидопа** (Levodopa + Carbidopa; наком; синемет), **леводопа + бенсеразид** (Levodopa + Benserazide; мадопар) действуют быстрее, чем только леводопа, позволяют поддерживать концентрацию леводопы в течение нескольких часов на одном уровне, однако чаще вызывают дискинезию.

Инактивацию леводопы на периферии уменьшает **энтакапон** (Entacapone), который ингибирует КОМТ, и таким образом препятствует О-метилированию леводопы.

Селегилин (Selegiline; депренил, когнитив, юмекс) ингибирует МАО-В, которая в окончаниях дофаминергических волокон инактивирует дофамин; в результате выделение дофамина увеличивается. Селегилин увеличивает эффективность и длительность действия леводопы. Препарат назначают внутрь.

Амантадин (Amantadine; мидантан) способствует высвобождению дофамина из окончаний дофаминергических волокон, а также препятствует стимулирующему влиянию глутаминовой кислоты на холинергические нейроны neostriatum (блокирует NMDA—рецепторы). Препарат назначают внутрь.

Мемантин (Memantine) — производное адамантана; сходен по свойствам с амантадином. Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Способствует высвобождению дофамина (и, вероятно, норадреналина) и нарушает обратный нейрональный захват дофамина. Помимо антипаркинсонического эффекта мемантин оказывает психостимулирующее действие (улучшает ослабленную память, концентрацию внимания). Ослабляет спастические состояния скелетных мышц при поражениях центральной нервной системы.

Применяют мемантин внутрь при болезни Паркинсона, паркинсонизме, особенно при сопутствующей деменции, ослаблении памяти, способности к концентрации внимания, потере интереса к деятельности, а также при спастических состояниях скелетных мышц вследствие инсульта, черепно-мозговых травм.

Бромокриптин (Bromocriptine; парлодел) стимулирует дофаминовые D_2-рецепторы. Применяется внутрь при болезни Паркинсона, паркинсонизме (в основном в сочетании с леводопой). Кроме того, бромокриптин применяют для прекращения лактации, при бесплодии, связанном с гиперпролактинемией, при акромегалии.

Пирибедил (Piribedil) — дофаминомиметик; периферический вазодилататор (стимулирует D_1-рецепторы сосудов). Применяют пирибедил при болезни Паркинсона (особенно при треморе), а также при ишемических офтальмологических заболеваниях и перемежающейся хромоте, связанной с облитерирующим эндартериитом. Препарат назначают внутрь.

Прамипексол (Pramipexole) стимулирует D_2-рецепторы в neostriatum. Назначают внутрь при болезни Паркинсона.

13.2. Холиноблокаторы

Из холиноблокаторов при болезни Паркинсона и паркинсонизме чаще всего применяют тригексифенидил и бипериден.

Тригексифенидил (Trihexyphenidyl; циклодол; паркопан) блокирует М-холинорецепторы neostriatum и препятствует стимулирующему влиянию холинергических нейронов. Рекомендуют больным с преобладанием тремора.

Побочные эффекты тригексифенидила:

- сухость во рту;
- нарушения аккомодации;
- повышение внутриглазного давления;
- задержка мочеиспускания.

Бипериден (Biperiden; акинетон) блокирует центральные и периферические холинорецепторы. В связи с М-холиноблокирующим действием обладает спазмолитическими свойствами. Назначают бипериден внутрь и вводят внутримышечно или внутривенно при болезни Паркинсона, паркинсонизме (в том числе вызванном нейролептиками).

Из других холиноблокаторов при болезни Паркинсона могут быть эффективны диэтазин и бенактизин.

Диэтазин (Diethazine) — производное фенотиазина. Обладает центральными холиноблокирующими и антигистаминными свойствами. Назначают диэтазин внутрь при болезни Паркинсона, паркинсонизме, экстрапирамидных нарушениях, вызванных нейролептиками.

Бенактизин (Benactyzine; амизил) обладает центральными и периферическими холиноблокирующими свойствами. Оказывает противопаркинсоническое и анксиолитическое действие. Проявляет спазмолитические и местноанестезирующие свойства. Применяют при паркинсонизме, тревожных состояниях, спазмах мышц желудочно-кишечного тракта.

Глава 14. Миорелаксанты центрального действия

Миорелаксанты центрального действия снижают тонус скелетных мышц, оказывая влияние на активность нейронов спинного и головного мозга.

Тизанидин (Tizanidine; сирдалуд) — производное имидазолина; α_2-адреномиметик. Стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы в синапсах спинного мозга. В связи с этим уменьшает высвобождение из интернейронов возбуждающих аминокислот, ослабляет полисинаптическую передачу возбуждения. Нарушаются полисинаптические механизмы поддержания мышечного гипертонуса, снижаются центральные тонические влияния на скелетные мышцы, и уменьшается тонус скелетных мышц. Тизанидин обладает анальгетическими свойствами.

Назначают тизанидин внутрь при хронических спастических состояниях скелетных мышц спинального и церебрального происхождения; болезненных спазмах скелетных мышц, связанных с заболеваниями позвоночника (спондилез, остеохондроз); болезненной спастичности мышц; неврологических заболеваниях; дегенеративных заболеваниях спинно-

го мозга, рассеянном склерозе, нарушениях мозгового кровообращения; инсульте; черепно-мозговых травмах.

Баклофен (Baclofen) блокирует моно- и полисинаптические пути спинного мозга и в связи с этим снижает мышечный тонус, уменьшает спастичность. Оказывает обезболивающее действие, так как стимулирует пресинаптические ГАМК$_B$-рецепторы первичных афферентных терминалей и уменьшает высвобождение субстанции Р и возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат).

Назначают баклофен внутрь при гипертонусе скелетных мышц после инсульта, черепно-мозговых травм, при заболеваниях спинного мозга, для уменьшения мышечной спастичности и болей при рассеянном склерозе.

Толперизон (Tolperisone; мидокалм) блокирует N-холинорецепторы полисинаптических рефлекторных путей спинного мозга. Назначают толперизон внутрь, а также вводят внутримышечно или внутривенно при неврологических состояниях, сопровождающихся гипертонусом скелетных мышц.

К миорелаксантам центрального миорелаксирующего действия относятся бензодиазепины *(с. 174)*.

Глава 15. Вещества с анальгетической активностью

Анальгетики — вещества, которые избирательно устраняют или ослабляют чувство боли, не влияя на другие виды чувствительности и не угнетая сознание.

Болевые ощущения могут быть устранены с помощью средств для наркоза. Однако средства для наркоза выключают также сознание и другие виды чувствительности, тогда как анальгетики в терапевтических дозах не угнетают какие-либо виды чувствительности, кроме болевой, и не нарушают сознание.

Для устранения боли применяют и местные анестетики. Однако в отличие от анальгетиков местные анестетики устраняют не только болевую чувствительность, но и иные виды чувствительности, блокируя вкусовые, температурные, тактильные и другие рецепторы.

Таким образом, в качестве болеутоляющих средств анальгетики отличаются большей избирательностью действия по сравнению со средствами для наркоза и местными анестетиками.

Устранение боли — основное показание для назначения анальгетиков. Вместе с тем для уменьшения боли могут быть использованы некоторые препараты, которые в основном применяют по другим показаниям (карбамазепин, амитриптилин и др.), но которые обладают также и анальгетическими свойствами.

Классификация лекарственных средств с анальгетической активностью:

1) вещества центрального действия:
   а) опиоидные (наркотические) анальгетики;
   б) неопиоидные средства с анальгетической активностью;
   в) препараты смешанного действия;
2) анальгетические средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства; ненаркотические анальгетики).

15.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики

Опий (от греч. opos — сок) — высохший на воздухе млечный сок из надрезов на незрелых коробочках снотворного мака (Papaver somniferum). Препараты опия издавна применялись при сильных болях, тревоге, бессоннице, в качестве противокашлевых средств, при диарее.

В состав опия входит более 20 алкалоидов. Из них морфин, кодеин — **производные фенантрена** — обладают анальгетическими свойствами. Папаверин — производное изохинолина — не является анальгетиком; этот алкалоид оказывает миотропное спазмолитическое действие, то есть расслабляет гладкие мышцы внутренних органов, кровеносных сосудов.

Фармакологические свойства опия в основном определяются морфином, которого в опии содержится около 10%.

Морфин выделил из опия в 1805 году аптекарь Friedrich Serturner (Германия). До настоящего времени морфин применяют в качестве одного из лучших обезболивающих лекарственных препаратов для устранения боли при травмах, инфаркте миокарда, у онкологических больных. Морфин эффективно устраняет боль любого генеза и изменяет эмоциональное отношение к боли, устраняет чувство тревоги, страх боли.

Установлено, что в организме человека морфин стимулирует специфические рецепторы, которые назвали опиоидными рецепторами. Выделяют μ- (мю), κ- (каппа) и δ- (дельта) рецепторы *(табл. 7)*. Были обнаружены эндогенные лиганды этих рецепторов — β-эндорфин (стимулирует μ-рецепторы и δ-рецепторы), энкефалины и динорфины (стимулируют в основном κ-рецепторы).

Таблица 7. Эффекты стимуляции опиоидных рецепторов

Эффекты	μ-рецепторы	κ-рецепторы	δ-рецепторы
Анальгезия:			
Супраспинальная	+ + +	—	—
Спинальная	+ +	+	+ +
Седативное действие	+ +	+ +	—
Эйфория	+ + +	—	—
Дисфория	—	+ + +	—
Миоз	+ +	+	—
Угнетение дыхания	+ + +	—	+ +
Снижение моторики ЖКТ	+ +	+	+ +
Лекарственная зависимость	+ + +	+	—

Вещества, стимулирующие опиоидные рецепторы, называют опиоидами. При стимуляции опиоидных рецепторов ингибируется аденилатциклаза, и в связи с этим уменьшается вход Ca^{2+} через Ca^{2+}-каналы.

Вещества, которые стимулируют опиоидные рецепторы, различаются по характеру стимулирующего действия. Так, различают:

1) *полные агонисты* опиоидных рецепторов, то есть вещества, которые способны вызывать максимальные для данной системы эффекты;

2) *частичные агонисты* опиоидных рецепторов, то есть более слабые стимуляторы опиоидных рецепторов;
3) *агонисты-антагонисты* опиоидных рецепторов — вещества, которые стимулируют рецепторы одного подтипа и блокируют рецепторы другого подтипа.

Классификация опиоидных (наркотических) анальгетиков:

1) полные агонисты опиоидных рецепторов (морфин; кодеин; дигидрокодеин; тримеперидин; фентанил);
2) частичные агонисты опиоидных рецепторов (бупренорфин);
3) агонисты—антагонисты опиоидных рецепторов (буторфанол; налбуфин).

Полные агонисты опиоидных рецепторов

Среди полных агонистов опиоидных рецепторов выделяют:

- производные фенантрена — морфин, кодеин, дигидрокодеин, героин;
- производные фенилпиперидина — тримеперидин, фентанил, ремифентанил.

Производные фенантрена

Морфин (Morphinum) — высокоэффективный опиоидный анальгетик. Стимулирует μ-рецепторы и в меньшей степени κ- и δ-рецепторы.

Вводят морфин под кожу, внутримышечно, в тяжелых случаях — внутривенно. При введении под кожу действует через 10—15 мин.

При назначении внутрь морфин менее эффективен в связи с низкой биодоступностью (24%); действует через 20—30 мин.

Морфин мало липофилен и лишь частично проникает через гематоэнцефалический барьер. Длительность действия морфина — 4—5 ч ($t_{1/2}$ — 2—3 ч). Существуют препараты морфина для назначения внутрь пролонгированного действия (таблетки, которые высвобождают морфин в течение 12 или 24 ч).

Фармакологические эффекты морфина:

1. **Анальгезия.** Связана в основном с возбуждением μ-рецепторов (μ_1-рецепторы) и в меньшей степени с возбуждением κ-рецепторов и δ-рецепторов. При возбуждении опиоидных рецепторов через G_i-белки ингибируется аденилатциклаза, и в связи с этим не активируются Ca^{2+}-каналы. Кроме того, через посредство G-белков морфин активирует K^+-каналы.

   Механизм анальгетического действия морфина:

   а) нарушение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;
   б) усиление нисходящих тормозных влияний на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;
   в) изменение эмоционального отношения к боли.

   Морфин нарушает передачу болевых импульсов с первичных афферентных терминалей (окончания аксонов биполярных клеток спинальных ганглиев, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг) на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга.

В этих синапсах морфин стимулирует пресинаптические опиоидные рецепторы, в связи с чем блокируются Ca^{2+}-каналы пресинаптической мембраны и уменьшается выделение медиаторов, передающих болевые импульсы (субстанция Р, глутамат).

Стимулируя постсинаптические опиоидные рецепторы, морфин активирует K^{+}-каналы, вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и таким образом препятствует действию медиаторов.

Морфин нарушает передачу болевых импульсов не только в спинном мозге, но и в высших отделах ЦНС, в частности в неспецифических ядрах таламуса.

Морфин усиливает нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов в афферентных путях, стимулируя опиоидные рецепторы в нейронах серого околоводопроводного вещества, в большом ядре шва, в парагигантоклеточном ядре. При этом снижается активность тормозных ГАМК-ергических нейронов, усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга *(рис. 38)*. Эти тормозные влияния опосредованы через высвобождение серотонина и норадреналина.

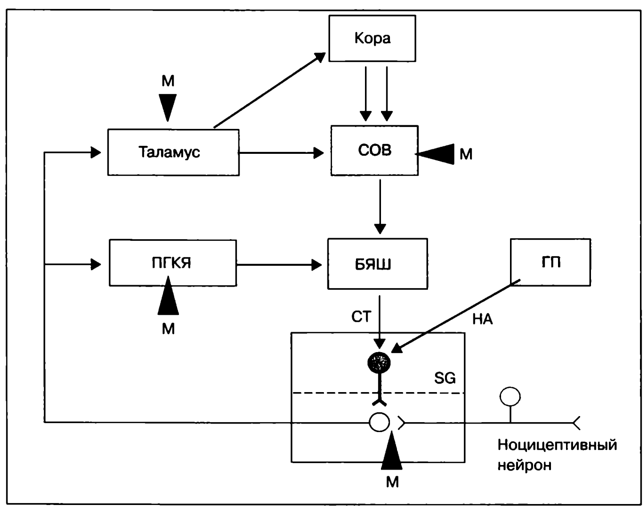


Рис. 38. Механизм анальгетического действия морфина

СОВ — серое околоводопроводное вещество; ПГКЯ — парагигантоклеточное ядро; БЯШ — большое ядро шва; ГП — голубое ятно; SG — substantia gelatinosa;

Действуя на высшие отделы ЦНС, морфин снижает эмоциональное восприятие боли, уменьшает страх боли, тревогу, которая сопровождает боль; даже если боль устраняется не полностью, она меньше беспокоит больного.

Морфин высокоэффективен при постоянной, тупой боли и менее — при острой кратковременной боли.

2) **Эйфория.** Связана с возбуждением μ-рецепторов. Характеризуется чувством комфорта, отсутствием неприятных ощущений и переживаний. Устраняются не только болевые ощущения, но и чувства недомогания, страх, тревога, голод, жажда и т. п. Кроме того, рассеивается внимание, усиливается воображение. Субъективно это переживается как состояние общего благополучия. Эйфория является важнейшим фактором, способствующим развитию лекарственной зависимости (пристрастия) к морфину — морфинизма.

   Эйфория чаще возникает при применении морфина для устранения боли. У здорового человека морфин может вызывать **дисфорию** (тошноту, беспокойство, апатию).
3) **Седативное действие.** По мере углубления действия морфина развивается состояние покоя, безразличия к окружающему, сонливость. Вслед за этим обычно наступает поверхностный сон.
4) **Миоз (сужение зрачков)** связан с тем, что морфин стимулирует центры глазодвигательных нервов (ядра Edinger—Westphal); устраняется атропином. Точечные зрачки — характерный признак систематического применения морфина.
5) **Брадикардия** связана со стимуляцией морфином центров блуждающих нервов.
6) **Угнетение дыхания** связано в основном с возбуждением μ-рецепторов (μ_2-рецепторы). Морфин снижает чувствительность дыхательного центра к CO_2. В терапевтических дозах морфин мало уменьшает объем дыхания, так как дыхание становится более редким, но более глубоким.

   Морфин повышает тонус бронхов (стимуляция центров вагуса и гистаминогенное действие).

7. **Противокашлевое действие.** Морфин оказывает угнетающее влияние на кашлевой центр в продолговатом мозге.
8. **Тошнота, рвота.** Морфин может вызвать тошноту и рвоту, так как стимулирует рецепторы триггер-зоны (пусковая зона) рвотного центра, которая расположена в дне IV желудочка мозга.

   Непосредственно на рвотный центр морфин оказывает угнетающее действие. Поэтому при повторных введениях морфина рвота обычно не возникает.
9. **Снижение моторики и секреции желудочно-кишечного тракта.** Морфин замедляет перистальтику (усиливает сегментарные сокращения, но ослабляет пропульсивные сокращения кишечника) и повышает тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта. Систематическое применение морфина сопровождается констипацией.

   Морфин уменьшает секрецию желчи, секрецию поджелудочной железы, желез кишечника.

   Морфин повышает тонус сфинктера Одди и желчевыводящих протоков (повышается давление желчи).
10. **Влияние на мочевыводящие пути.** Морфин повышает тонус мочеточников (может провоцировать приступ почечной колики), сфинктера мочевого пузыря и уретры (может вызывать задержку мочеиспускания).
11. **Гистаминогенное действие.** Морфин увеличивает высвобождение активного гистамина, что может вести к аллергическим реакциям (крапивница и др.). В связи с этим, а также в связи с тем что морфин повышает тонус бронхов, у больных бронхиальной астмой препарат может вызывать бронхоспазм.

12. **Влияние на продукцию гормонов.** Морфин снижает продукцию гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, поэтому уменьшает уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона. Снижается продукция гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона, поэтому уменьшаются уровни АКТГ, гидрокортизона. Увеличивается секреция пролактина и антидиуретического гормона (возможна олигурия).

Применение морфина. Морфин применяют как анальгетическое средство при травмах, ожогах, различных заболеваниях, которые сопровождаются сильными болями (инфаркт миокарда, злокачественные опухоли и др.), при подготовке больных к хирургическим операциям и в послеоперационном периоде. Применением морфина при сильных болях достигается профилактика болевого шока.

При болях, связанных со спазмами гладких мышц внутренних органов (например, при кишечной, почечной коликах), морфин используют в комбинации со спазмолитическими средствами — атропином, дротаверином (но-шпа), папаверином и др., чтобы воспрепятствовать стимулирующему влиянию морфина на гладкие мышцы.

Морфин назначают внутрь при сильном кашле. Его вводят внутривенно при остром отеке легких. Эффективность морфина в этом случае связывают с расширением легочных и периферических вен (уменьшается экссудация), с уменьшением одышки (при уменьшении частоты дыхания снижается возможность вспенивания транссудата), а также с уменьшением психомоторного возбуждения. Морфин применяют при сильной одышке, связанной с сердечно-сосудистой недостаточностью (сердечная астма).

Морфин в основном вводят парентерально (под кожу, внутримышечно или внутривенно). Длительность действия морфина — 4—6 ч. Для более продолжительного действия используют шприц-насос с постоянным введением не более 20 мг за 4 ч.

При назначении внутрь морфин всасывается медленно; биодоступность — 24%. При хроническом болевом синдроме морфин назначают внутрь в таблетках пролонгированного действия (с медленным высвобождением морфина) по 30, 60 и 100 мг.

Побочное и токсическое действие морфина. Побочное действие морфина может проявляться тошнотой, рвотой, констипацией, брадикардией, урежением дыхания.

В связи с повышением уровня CO_2 возможны расширение сосудов головного мозга и повышение внутричерепного давления.

У людей, которые не испытывают боль, морфин может вызывать дисфорию.

В месте подкожной инъекции морфина возможны зуд, крапивница (гистаминогенное действие). После введения морфина может развиться гиперемия лица, шеи, рук, верхней половины туловища. Сосудорасширяющий эффект морфина связан как с центральным действием (угнетение сосудодвигательного центра), так и с высвобождением гистамина.

При внутривенном введении морфин вызывает артериальную гипотензию. Возможна также ортостатическая гипотензия.

При повторных применениях морфин может вызывать тяжелую **лекарственную зависимость (морфинизм)**. Стремление к приемам морфина связано с вызываемой морфином эйфорией, а также с тем что при отмене морфина развиваются выраженные явления *абстиненции*: вначале — слезотечение, насморк, потливость, гусиная кожа, затем — беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, конечностях.

Морфин проникает через плацентарный барьер, поэтому у женщин, которые принимали систематически морфин во время беременности, рождаются дети с лекарственной зависимостью к нему.

При повторном применении морфина возможно относительно быстрое развитие **привыкания** к морфину и веществам сходного действия (перекрестное привыкание). Ослабляются анальгетическое действие, эйфория; для получения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу. Мало изменяется способность морфина вызывать миоз и констипацию.

В связи с развитием привыкания к морфину эйфоризирующее действие препарата, несмотря на повышение дозы, почти полностью исчезает, но прекратить введения морфина человек не может из-за выраженных симптомов абстиненции.

При систематическом применении морфина повышается устойчивость (толерантность) к его токсическому действию. Поэтому морфинисты могут вводить себе морфин в дозах, превышающих смертельные дозы для обычного человека. После прекращения приема морфина (например, при лечении в стационаре) толерантность к морфину быстро проходит, и привычная для наркомана высокая доза морфина может оказаться смертельной.

Морфин не рекомендуют применять для обезболивания родов из-за возможного угнетения дыхательного центра у плода.

Морфин не назначают детям в возрасте до двух лет, так как они очень чувствительны к этому препарату.

Нельзя назначать морфин кормящим женщинам, так как с молоком матери морфин попадает в организм ребенка и может вызывать тяжелое отравление.

Противопоказан морфин при артериальной гипотензии, бронхиальной астме, повышении внутричерепного давления, гипертрофии простаты.

Острое отравление морфином характеризуется такими симптомами, как поверхностное редкое дыхание, резкое сужение зрачков и ослабление реакции на свет (при асфиксии зрачки расширяются), гиперемия кожи, повышение тонуса скелетных мышц, брадикардия, снижение артериального давления, развитие коматозного состояния. У детей возможны судорожные реакции. Тяжелое отравление морфином может привести к летальному исходу вследствие остановки дыхания.

Для устранения угнетающего влияния морфина на дыхание вводят внутримышечно или внутривенно антагонист опиоидных рецепторов **налоксон** (Naloxone). Длительность действия налоксона около 2 ч (при необходимости инъекции налоксона повторяют). У лиц с лекарственной зависимостью к опиоидным анальгетикам налоксон вызывает явления абстиненции.

Так как морфин выделяется в просвет желудка, проводят повторные промывания желудка 0,02% раствором калия перманганата (для окисления морфина) и теплой водой с взвесью активированного угля (для адсорбции морфина). После промывания желудка больному дают внутрь активированный уголь и солевое слабительное, препятствующие всасыванию морфина из кишечника.

В случае глубокого угнетения дыхания прибегают к искусственной вентиляции легких.

Ускоренное выведение морфина из организма осуществляют с помощью форсированного диуреза или перитонеального диализа.

Омнопон (Omnoponum; пантопон) — смесь пяти алкалоидов опия (морфин, кодеин, папаверин, нарцеин, тебаин). Содержание морфина в омнопоне составляет 48—50%. Благодаря высокому содержанию морфина омнопон применяется по тем же показаниям, что и морфин. В от-

личие от морфина омнопон не вызывает спазма гладких мышц, так как содержит алкалоид изохинолинового ряда — папаверин, обладающий миотропными спазмолитическими свойствами. При болях, связанных со спазмами гладких мышц, например при почечной и печеночной коликах, омнопон имеет преимущество перед морфином.

По химической структуре и фармакологическим свойствам с морфином сходны кодеин (метилморфин), дигидрокодеин и героин (диацетилморфин).

Кодеин (Codeine) — алкалоид опия; 3-метиловый эфир морфина. В терапевтических дозах по анальгетическому действию примерно в 10 раз менее эффективен по сравнению с морфином (увеличение дозы невозможно в связи с рвотным действием, констипацией, угнетением жизненно важных центров). В то же время кодеин более пригоден для назначения внутрь (биодоступность кодеина 50%). В качестве обезболивающего средства кодеин применяют обычно в сочетании с ненаркотическими анальгетиками, например с парацетамолом.

Значительно чаще кодеин используют как противокашлевое средство *(с. 184)*. Кодеин угнетает кашлевой центр в дозах, не влияющих на центр дыхания. Возможна лекарственная зависимость к кодеину.

Дигидрокодеин (Dihydrocodeine) назначают внутрь в качестве обезболивающего и противокашлевого средства. Обезболивающий эффект развивается через 2—4 ч; длительность действия — 12 ч. Применяют дигидрокодеин при болевом синдроме, связанном с травмами, переломами, ожогами, злокачественными новообразованиями, при послеоперационных болях.

Героин (Heroin) активнее морфина (3 мг героина по действию равны 10 мг морфина). В организме быстро гидролизуется в активный 6-моноацетилморфин, который так же, как и героин, высоколипофилен, легко проникает в ЦНС и превращается в морфин. В результате при применении героина эйфория развивается быстрее и более выражена, чем при применении морфина. Поэтому героин может вызывать особенно тяжелую лекарственную зависимость. В большинстве стран применение этого препарата запрещено.

Производные фенилпиперидина

Производные фенилпиперидина — тримеперидин, просидол, фентанил, ремифентанил — по химической структуре существенно отличаются от морфина. Однако по фармакологическим свойствам эти препараты сходны с морфином.

Тримеперидин (Trimeperidine; промедол) по сравнению с морфином в 2 раза менее активен и менее эффективен; слабее действует на дыхательный центр и центры блуждающих нервов. Обладает слабыми спазмолитическими свойствами. Стимулирует сокращения миометрия. Длительность действия — 2—4 ч.

Применяют тримеперидин при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, травмах, а также при болях, связанных со спазмами гладких мышц внутренних органов. Препарат назначают внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Побочное действие тримеперидина может проявляться тошнотой, головокружением, слабостью. Тримеперидин противопоказан при угнетении дыхания.

Просидол (Prosidol) по химической структуре и свойствам близок к тримеперидину. При применении в виде буккальных (защечных) таблеток производит быстрый анальгетический эффект. Препарат вводят также под кожу и внутривенно.

Фентанил (Fentanyl) стимулирует в основном μ-рецепторы. Примерно в 100 раз активнее морфина, то есть применяется в дозах, которые в 100 раз меньше, чем дозы морфина. Вместе с

тем фентанил эффективнее морфина, то есть устраняет боли при недостаточной эффективности морфина. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно. Длительность действия фентанила — 20—30 мин. Фентанил сильнее, чем морфин, угнетает центр дыхания. В связи с холиномиметическими свойствами фентанил вызывает брадикардию, снижает артериальное давление.

Применяют фентанил для премедикации перед хирургическими операциями, для обезболивания в послеоперационном периоде. Раствор фентанила вводят внутривенно в течение 5—10 мин (при быстром введении возможен спазм дыхательныхт мышц).

В сочетании с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат — Таламонал) фентанил применяют для **нейролептаналгезии** (метод обезболивания с сохраненным сознанием при хирургических операциях). Дроперидол:

1) потенцирует анальгетическое действие фентанила;
2) устраняет у пациентов чувство тревоги, страха, беспокойство, способствуя развитию безразличного отношения к окружающему, в том числе и к хирургическому вмешательству (состояние нейролепсии).

Нейролептанальгезию используют при небольших хирургических вмешательствах, болезненных диагностических процедурах.

Фентанил или таламонал могут быть применены для устранения боли при инфаркте миокарда, травмах и др. В связи с выраженным угнетающим влиянием фентанила на дыхательный центр возможна необходимость искусственной вентиляции легких.

Для устранения хронических болей используют трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) — пластырь с фентанилом. Пластырь наклеивают на здоровый участок кожи на 72 ч; терапевтические концентрации в крови достигаются через 8—12 ч.

Ремифентанил (Remifentanil) сходен по свойствам с фентанилом. Вводят ремифентанил путем внутривенной инфузии. Действие начинается через минуту и после окончания инфузии сохраняется 5—10 мин. В связи с быстрым и коротким действием ремифентанил особенно пригоден для устранения боли во время хирургической операции.

Применяют ремифентанил в качестве анальгетика при вводном наркозе, в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты ремифентанила:

- угнетение дыхания;
- артериальная гипотензия;
- ригидность скелетных мышц;
- тошнота, рвота.

Частичные агонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин (Buprenorphine) — производное тебаина. Частичный агонист μ-рецепторов, то есть стимулирует эти рецепторы в меньшей степени, чем морфин. Примерно в 30 раз активнее морфина (применяется в дозах, которые в 30 раз меньше доз морфина), но уступает ему по анальгетической эффективности, меньше угнетает дыхание, менее опасен в отношении лекарственной зависимости. Длительность действия — 6—8 ч. Назначают бупренорфин в таблетках сублингвально; возможно внутривенное и внутримышечное введение. При хроническом болевом синдроме применяют трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) с бупренорфином, действие которой продолжается 72 ч.

В качестве частичного агониста опиоидных рецепторов бупренорфин действует как антагонист морфина и других полных агонистов; может вызывать синдром отмены (абстиненцию) у морфинистов.

Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Буторфанол, налбуфин стимулируют κ-рецепторы, но блокируют μ-рецепторы. Поэтому их называют агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов. В связи с блокадой μ-рецепторов эти препараты по сравнению с морфином менее опасны в отношении лекарственной зависимости, меньше угнетают дыхание.

Буторфанол стимулирует сигма-рецепторы (особый подтип рецепторов, которые в настоящее время не считают опиоидными), и поэтому при его применении могут быть дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение артериального давления.

Буторфанол (Butorfanol; морадол) вводят внутривенно и внутримышечно. Длительность действия — 3—4 ч.

Налбуфин (Nalbuphine) вводят внутримышечно или внутривенно при болевом синдроме. Дисфория и стимуляции сердечно-сосудистой системы мало выражены. При необходимости введение повторяют каждые 3—6 ч.

Другие опиоидные анальгетики

Метадон (Methadone) — производное фенилгептиламина. Помимо стимуляции опиоидных рецепторов оказывает блокирующее влияние на NMDA-рецепторы (рецепторы возбуждающих аминокислот).

Назначают метадон внутрь. Действует слабее, но длительнее морфина ($t_{1/2}$ — 35 ч). Толерантность и физическая зависимость к метадону развиваются медленнее; после отмены метадона абстиненция выражена в меньшей степени, но длительнее по сравнению с морфином.

Метадон может быть применен для длительной анальгезии при опухолевых заболеваниях.

Метадон предлагают в порядке заместительной терапии при лечении лекарственной зависимости к опиоидам (для ослабления проявлений абстиненции).

Антагонисты опиоидных анальгетиков

Антагонисты опиоидных анальгетиков — налоксон и налтрексон — блокируют в основном μ- и в меньшей степени κ- и δ-рецепторы. Устраняют угнетение дыхания, эйфоризирующее действие и другие эффекты опиоидных анальгетиков. У лиц с лекарственной зависимостью к опиоидам эти препараты могут вызывать симптомы абстиненции.

Налоксон (Naloxon) вводят внутривенно при отравлении опиоидными анальгетиками. Действие начинается через 2 мин и продолжается 30—45 мин. При необходимости препарат вводят повторно. При внутримышечном или подкожном введении препарат действует около 2,5 ч. У больных с лекарственной зависимостью к опиоидам налоксон может вызывать явления абстиненции: тошноту, рвоту, потоотделение, тахикардию, повышение артериального давления, тремор. Это свойство налоксона используют для диагностики опиоидной зависимости.

Налтрексон (Naltrexone) действует 24—48 ч, назначается внутрь 1 раз в сутки при лечении наркоманов для предупреждения эйфоризирующего действия морфина, героина и других опиоидов. Применяют также в комплексной терапии алкоголизма.

15.2. Неопиоидные болеутоляющие средства центрального действия

Динитрогена оксид (Dinitrogen oxide; закись азота, Nitrogenii oxydum) — газообразное средство для ингаляционного наркоза *(с. 121)*. Обладает выраженными анальгетическими свойствами. Применяют ингаляционно для уменьшения боли при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, для обезболивания родов.

Кетамин (Ketamine; кеталар, калипсол) оказывает выраженное анальгетическое действие, достаточное для проведения кратковременных хирургических операций. Механизм действия кетамина связывают с блокадой NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартатные рецепторы; рецепторы возбуждающих аминокислот — глутаминовой и аспарагиновой).

После внутривенного введения кетамина действие начинается через 30—60 сек; развиваются выраженная анальгезия, амнезия и частичная утрата сознания, но не наркоз. Тонус скелетных мышц не снижается (может несколько повышаться), дыхание, глоточный и кашлевой рефлексы сохранены. Такое состояние обозначают термином **«диссоциативная анестезия»**. Продолжительность действия — 5—10 мин.

При внутримышечном введении кетамина эффект развивается через 2—4 мин; длительность действия 30—40 мин. Применяют кетамин в основном для кратковременного обезболивания при обработке ожогов, перевязках, в зубоврачебной практике, при болезненных диагностических манипуляциях. По окончании действия препарата возможны психомоторное возбуждение, галлюцинации.

Парацетамол (Paracetamol; ацетаминофен, панадол) — активный метаболит анальгетика фенацетина (фенацетин в настоящее время не применяют из-за нефротоксического действия). Парацетамол обладает анальгетическими и жаропонижающими свойствами в связи с ингибированием циклооксигеназы-3, которая действует в ЦНС (ЦОГ-3). В отличие от ненаркотических анальгетиков из числа НПВС препарат не оказывает существенного противовоспалительного действия. Не влияет на сердечно-сосудистую систему, дыхание, желудочно-кишечный тракт, агрегацию тромбоцитов.

Назначают парацетамол внутрь при головной боли, зубной боли, невралгии, артралгии, миалгии, болях при травмах, ожогах, в послеоперационном периоде, а также для снижения повышенной температуры. Действие проявляется через 15—20 мин. При систематическом применении парацетамол назначают 4 раза в сутки ($t_{1/2}$— 2 ч).

Парацетамол в терапевтических дозах обычно хорошо переносится больными. Токсичный метаболит парацетамола N-ацетил-пара-бензохинонимин быстро подвергается инактивации (конъюгация с глутатионом).

Однако при передозировке парацетамола N-ацетил-пара-бензохинонимин инактивируется не полностью и может вызывать тяжелое поражение печени (некроз); возможны нарушения функции почек, гипогликемия. Для уменьшения токсического действия этого соединения внутривенно или внутрь вводят **ацетилцистеин** (Acetylcysteine; составная часть глутатиона); внутрь назначают **метионин** (Methionine).

Кроме того, при отравлении парацетамолом проводят промывание желудка, внутрь назначают активированный уголь; в тяжелых случаях применяют гемодиализ.

Клонидин (Clonidine; клофелин) — α_2-адреномиметик; уменьшает боль, по-видимому, за счет усиления нисходящих тормозных влияний (осуществляются через посредство норадре-

налина и серотонина) на проведение болевых импульсов в афферентных путях спинного мозга. Выраженную анальгезию клонидин вызывает при введении под оболочки мозга. Применение клонидина в качестве анальгетика ограничивается в связи с его гипотензивным и седативным действием.

Имипрамин (Imipramine; имизин, мелипрамин) и **амитриптилин** (Amitriptyline) — трициклические антидепрессанты *(с. 167)*. Нарушают обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Увеличивая таким образом содержание серотонина и норадреналина в синапсах спинного мозга, имипрамин и амитриптилин усиливают нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в афферентных путях.

Трициклические антидепрессанты в качестве анальгетиков эффективны при хроническом болевом синдроме, диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии.

Карбамазепин (Carbamazepine; тегретол, финлепсин) — блокатор Na^+-каналов; противоэпилептическое средство.

Оказывает выраженное анальгетическое действие при нейропатических болях, связанных с изменениями в центральной нервной системе. Препарат выбора при невралгии тройничного нерва, которая обычно сопровождается приступами сильных болей. Применяется также при глоссо-фарингеальной невралгии, диабетической нейропатии.

В связи с возможным угнетающим влиянием карбамазепина на лейкопоэз при применении препарата необходимы систематические анализы крови.

Фенитоин (Phenytoin; дифенин) сходен по свойствам и применению с карбамазепином.

Габапентин (Gabapentin) — противоэпилептическое средство *(с. 135)*, обладающее анльгетическими свойствами. По химическому строению имеет сходство с ГАМК. Однако не стимулирует ГАМК-рецепторы, не влияет на обратный нейрональный захват ГАМК. Есть данные об угнетающем влиянии габапентина на Ca^{2+}-каналы. Применяют габапентин в качестве обезболивающего средства при диабетической нейропатии, невралгии тройничного нерва.

Нефопам (Nefopam) — анальгетик центрального действия. Действует на рецепторы дофамина, норадреналина, серотонина. Не обладает противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. Не раздражает желудочно-кишечный тракт. Применяют при остром и хроническом болевом синдроме в связи с заболеваниями зубов, суставов, костей, после травм, в послеоперационном периоде.

Флупиртин (Flupirtine; катадолон) — анальгетик центрального действия. Активатор нейрональных K^+-каналов. В связи с активацией K^+-каналов способствует гиперполяризации и снижает эффект возбуждения NMDA-рецепторов и, соответственно, концентрацию ионов Ca^{2+} в цитоплазме нейронов. Замедляет нарастание нейрональных ответов на повторные болевые стимулы и таким образом задерживает формирование ноцицептивной сенситивности. Препятствует усилению боли и переходу ее в хроническую форму. Помимо анальгетического эффекта препарат оказывает нейропротекторное и центральное миорелаксирующее действие. Назначают флупиртин внутрь при остром и хроническом болевом синдроме, связанном с мышечными спазмами, злокачественными опухолями, травмами.

Баклофен (Baclofen) оказывает обезболивающее действие, так как стимулирует пресинаптические $ГАМК_B$-рецепторы первичных афферентных терминалей и уменьшает высвобождение субстанции Р и возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат). Блокирует моно- и полисинаптические пути спинного мозга; в связи с этим снижает мышечный тонус, уменьшает спастичность. Назначают баклофен внутрь при болезненных спазмах скелетных мышц, при ги-

пертонусе скелетных мышц после инсульта, черепно-мозговых травмах, для уменьшения мышечной спастичности и болей при рассеянном склерозе, для уменьшения болей при невралгии тройничного нерва.

15.3. Болеутоляющие средства смешанного действия

Трамадол (Tramadol; трамал) — рацемат. (+) Изомер обладает свойствами опиоидных анальгетиков (стимулирует μ-рецепторы). (—) Изомер нарушает нейрональный захват норадреналина и серотонина; в связи с этим усиливает нисходящие тормозные влияния на передачу болевых импульсов в желатинозной субстанции спинного мозга.

По анальгетическому действию трамадол уступает морфину. Мало влияет на гемодинамику и дыхание. Практически не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. Назначают трамадол внутрь, под кожу, внутримышечно, внутривенно, ректально при болях в послеоперационном периоде, болях, связанных с злокачественными опухолями, инфарктом миокарда, травмами, при проведении болезненных диагностических и лечебных манипуляций. Длительность действия трамадола — 4—6 ч; таблетки-ретард действуют 12 ч.

Побочные эффекты трамадола:

- тошнота, рвота;
- головокружение;
- сухость во рту;
- судорожные реакции;
- психические нарушения.

Комбинированный препарат трамадола и парацетамола — **залдиар** (Zaldiar) назначают для купирования послеоперационных болей.

15.4. Анальгетические средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства)

К анальгетикам с преимущественно периферическим действием относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые обладают анальгетическими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами *(с. 364)*.

Анальгетическое действие препаратов данной группы связано с нарушением образования простагландинов E_2 и I_2, повышающих чувствительность болевых рецепторов (ноцицепторы; чувствительные нервные окончания, генерирующие болевые импульсы) к брадикинину, который считают основным медиатором боли.

Частично анальгетические свойства НПВС связывают с их влиянием на центральную нервную систему.

Применяют эти препараты в первую очередь при болях, связанных с воспалительными процессами: миалгиях, невралгиях, артралгиях, зубной боли и т. п. Кроме того, их используют при

головной боли и альгодисменорее. Могут быть эффективны при болях, связанных с опухолевыми поражениями костной ткани.

Мало эффективны НПВС при болях, связанных с заболеваниями внутренних органов (инфаркт миокарда, спазмы кишечника и т. п.).

В качестве анальгетиков чаще всего используют кеторолак, диклофенак, ибупрофен, метамизол-натрий.

Кеторолак (Ketorolac) — производное пирролизинкарбоксиловой кислоты. Оказывает особенно выраженное анальгетическое действие и применяется в основном как анальгетик. Назначают кеторолак внутрь, внутримышечно или внутривенно для уменьшения острых сильных болей при травмах, вывихах, растяжениях, болях в суставах, мышечных болях, а также при болях в послеоперационном периоде. При назначении внутрь препарат действует через 30 мин, максимум действия через 1—2 ч, продолжительность действия — 4—6 ч.

Побочные эффекты кеторолака:

- изъязвления слизистой желудка;
- желудочные кровотечения;
- нарушение функции почек, возможна острая почечная недостаточность;
- анафилактические реакции.

Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, кеторолак снижает агрегацию тромбоцитов, поэтому противопоказан при геморрагическом инсульте, язвенной болезни, желудочно-кишечных кровотечениях. Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, кеторолак противопоказан при бронхиальной астме.

Диклофенак (Diclofenac; вольтарен, ортофен) — эффективное анальгетическое и противовоспалительное средство. Внутримышечно диклофенак вводят при остром болевом синдроме, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите (болезнь Бехтерева), почечной и печеночной коликах. Внутрь диклофенак назначают 2—3 раза в день при артритах, невралгиях, миалгиях. Местно в виде мази применяют при воспалительных заболеваниях суставов, миалгиях, растяжении связок, сухожилий. Побочные эффекты диклофенака сходны с побочными эффектами кеторолака. При внутримышечном введении диклофенака возможны инфильтраты.

Ибупрофен (Ibuprofen; бруфен, нурофен) назначают внутрь 4 раза в день при головной и зубной болях, невралгии, миалгии, артралгии, болях в спине, болезненных менструациях. Побочные эффекты ибупрофена сходны с побочными эффектами других НПВС, однако выражены в меньшей степени.

Метамизол-натрий (Metamizolum sodium; анальгин) применяют практически только в качестве анальгетика. Препарат эффективен при головной и зубной болях, миалгиях, невралгиях, почечной и печеночной коликах, травмах, ожогах, болях после операций.

Метамизол-натрий в сочетании со спазмолитиком миотропного действия питофеноном и ганглиоблокатором фениверинием входит в состав препарата Баралгин, который назначают внутрь, вводят внутримышечно или внутривенно при болях спазматического характера (почечная, печеночная, кишечная колики и др.).

Метамизол-натрий может вызывать лейкопению и даже агранулоцитоз. Поэтому в настоящее время использование препарата ограничено.

15.5. Средства, применяемые при хроническом болевом синдроме

Хронический болевой синдром особенно тяжело протекает при онкологических заболеваниях. Разработан определенный порядок назначения обезболивающих средств, позволяющих устранить или значительно ослабить боль.

При **слабой боли** назначают парацетамол 4 раза в день или наименее токсичные нестероидные противовоспалительные средства: ибупрофен — 4 раза в день, напроксен — 2—3 раза в день, кетопрофен — 3 раза в день. Применяют также метамизол натрий (анальгин). Рекомендуют непрерывное назначение препаратов, так как предупредить боль легче, чем ее устранить.

При **умеренной боли** препараты первой ступени комбинируют со слабыми опиоидными анальгетиками (кодеин, дигидрокодеин) или с трамадолом.

Сублингвально назначают бупренорфин 3—4 раза в день. Бупренорфин нельзя сочетать с другими опиоидными анальгетиками, так как препарат является частичным агонистом μ-рецепторов и ослабляет действие полных агонистов опиоидных рецепторов.

При **сильной и нестерпимой боли** назначают морфин. Препарат назначают внутрь 6 раз в сутки (имеются таблетки морфина пролонгированного действия, которые можно назначать 2 раза в сутки). При недостаточной эффективности препарат вводят под кожу или внутримышечно или проводят внутривенное капельное введение раствора морфина. Морфин сочетают с неопиоидными анальгетиками. Применяют также фентанил, в частности ТТС с фентанилом, которая обеспечивает поступление препарата в течение 72 ч (анальгетический эффект достигается через 12 ч).

15.6. Средства, применяемые при мигрени

Мигрень проявляется приступами сильной пульсирующей головной боли, часто сопровождаемой рвотой.

Классическому приступу мигрени предшествует аура, связанная с распространяющимся угнетением коры головного мозга. Затем развивается возбуждение коры головного мозга с выделением нейромедиаторов из окончаний нервных волокон, иннервирующих сосуды оболочек мозга. Выделяются нейропептиды (субстанция P, пептид, родственный гену кальцитонина), которые вызывают воспалительную реакцию. Происходит расширение, пульсация кровеносных сосудов и раздражение чувствительных нервных рецепторов. При этом активируются афферентные волокна тройничного нерва, и возникает сильная головная боль.

Для купирования приступов мигрени эффективны препараты из группы триптанов (суматриптан и др.) — агонисты серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) 5-HT_{1D}-рецепторов и 5-HT_{1B}-рецепторов. При мигрени триптаны суживают среднюю церебральную артерию и расширенные экстрацеребральные сосуды (сосуды оболочек мозга), снижают высвобождение нейропептидов (субстанция P, пептид, родственный гену кальцитонина), снижают нейрогенное воспаление вокруг сосудов и экстравазацию протеинов плазмы крови в сосудах твердой мозговой оболочки, снижают импульсацию в ядрах тройничного нерва.

Суматриптан (Sumatriptan; имигран) — селективный агонист серотониновых 5-HT_{1D}-рецепторов. Эффективен при остром приступе мигрени. При стимуляции 5-HT_{1D}-рецепторов кровеносных сосудов головного мозга происходит их сужение. Суматриптан оказывает сосудо-

суживающее действие преимущественно на крупные артерии головного мозга; в меньшей степени суживает периферические сосуды.

При стимуляции 5-HT_{1D}-рецепторов в окончаниях нервных волокон, которые иннервируют внутричерепные сосуды, снижается выделение пептидов, активирующих систему тройничного нерва. В частности, уменьшается выделение субстанции P (медиатор, возбуждающий чувствительные нервные окончания); нарушается передача возбуждения в системе тройничного нерва (снижаются потенциалы, вызванные раздражением ядра тройничного нерва).

Суматриптан плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (биодоступность 14%), поэтому препарат чаще вводят под кожу или интраназально (в виде спрея); при назначении внутрь действие наступает через 30—60 мин, при интраназальном введении — через 15 мин. Суматриптан не проникает через гематоэнцефалический барьер. Действие препарата короткое ($t_{1/2}$ суматриптана — 1,5—2 ч). Поэтому необходимо повторное применение препарата.

Побочные эффекты суматриптана:

- умеренное сужение коронарных артерий (противопоказан при коронарной недостаточности);
- аритмии;
- повышение артериального давления.

Сходными свойствами обладают наратриптан, золмитриптан, элетриптан. По сравнению с суматриптаном у этих препаратов выше биодоступность, больше продолжительность действия, меньше выражены побочные эффекты.

Наратриптан (Naratriptan) — селективный агонист 5-HT_{1B}-рецепторов, которые находятся в сосудах мозга и при возбуждении которых происходит сужение сосудов. Назначают внутрь для купирования приступов мигрени (биодоступность 74%).

Золмитриптан (Zolmitriptan) — агонист 5-$HT_{1B/1D}$-рецепторов. Вызывает вазоконстрикцию. Снижает высвобождение нейропептидов (субстанция P и др.). При метаболизме в печени образуется N-десметилзолмитриптан, который в 2—6 раз активнее золмитриптана. Назначают золмитриптан внутрь (биодоступность 40%) для купирования приступов мигрени. Терапевтический эффект наступает через 15—20 мин, максимум действия достигается через час. Обезболивающее действие проявляется только при мигрени. В этом случае препарат уменьшает также тошноту, рвоту, фото- и фонофобию.

Элетриптан (Eletriptan) — агонист 5-$HT_{1B/1D}$-рецепторов. Назначают внутрь (биодоступность 50%) для купирования приступов мигрени.

Кроме триптанов при острых приступах мигрени применяют препарат алкалоида спорыньи — эрготамин.

Эрготамин (Ergotamine) — частичный агонист 5-HT_{1D}-рецепторов и α-адренорецепторов. Препарат суживает кровеносные сосуды головного мозга, нарушает передачу в системе тройничного нерва. При назначении внутрь всасывается плохо. Возможно ректальное, подкожное, внутримышечное и внутривенное введение препарата. Длительность действия — 12—24 ч. Эрготамин применяют также в качестве утеротонического средства для прекращения маточных кровотечений.

Побочные эффекты эрготамина:

- рвота;
- сужение периферических сосудов, включая коронарные сосуды;
- усиление сокращений миометрия.

В качестве анальгетиков при острой атаке мигрени применяют **парацетамол** (Paracetamol; ацетаминофен), **ацетилсалициловую кислоту** (Acetylsalicylic acid; аспирин).

Для профилактики приступов мигрени назначают β-адреноблокаторы — **пропранолол** (Propranolol), **метопролол** (Metoprolol); механизм действия не ясен.

Также применяют антагонисты 5-HT_2-рецепторов (ципрогептадин), ницерголин, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, вальпроевую кислоту.

Ципрогептадин (Cyproheptadine) — антагонист 5-HT_2-рецепторов, блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, блокатор кальциевых каналов. Оказывает антиэкссудативное, седативное, противоаллергическое, холиноблокирующее действия. Назначают ципрогептадин внутрь для профилактики мигрени, а также при крапивнице, сенной лихорадке, сывороточной болезни, вазомоторном рините, ангионевротическом отеке.

Ницерголин (Nicergoline; нилогрин, сермион) — синтетический аналог алкалоидов спорыньи, α-адреноблокатор. Улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов. Назначают внутрь для профилактики мигрени, а также для профилактики и лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения по ишемическому типу, нарушений кровообращения в нижних конечностях.

Из блокаторов кальциевых каналов для профилактики приступов мигрени применяют циннаризин (Cinnarizine; стугерон), действующий преимущественно на сосуды головного мозга.

Глава 16. Аналептики

Аналептиками (analeptica — оживляющее средство) называют лекарственные вещества, которые стимулируют жизненно важные центры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный. В больших дозах аналептики могут стимулировать другие отделы ЦНС и вызывать судороги.

В качестве аналептиков применяют бемегрид, никетамид, камфору, кофеин.

Бемегрид (Bemegrid; агипнон) — высокоактивный аналептик синтетического происхождения. Оказывает стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры, проявляя антагонизм к снотворным средствам (особенно к барбитуратам) и средствам для наркоза. Препарат вводят внутривенно для ускорения выхода из наркоза в послеоперационном периоде, при легких отравлениях барбитуратами (при тяжелых отравлениях барбитуратами бемегрид противопоказан, так как не восстанавливает дыхание, но повышает потребность мозга в кислороде; кислородная недостаточность усугубляется). При передозировке бемегрид вызывает судороги.

Никетамид (Nikethamide; кордиамин) — 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры за счет прямого и рефлекторного (с каротидных клубочков) действия. На сердечно-сосудистую систему прямого действия не оказывает. Назначают никетамид внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно при снижении тонуса кровеносных сосудов (сосудистом коллапсе), ослаблении дыхания, асфиксии (в том числе и при асфиксии новорожденных), нарушениях кровообращения при инфекционных заболеваниях.

Камфора (Camphora) — соединение, получаемое из камфорного дерева (правовращающий изомер) или из пихтового масла (левовращающий изомер). Оба изомера сходны по своим свойствам и применяются в медицинской практике. Камфора оказывает резорбтивное и

местное действия. Масляный раствор камфоры вводят под кожу. По характеру резорбтивного действия камфора является типичным аналептиком: стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Камфора оказывает стимулирующее действие на сердце, повышая чувствительность миокарда к стимулирующему влиянию симпатической иннервации и действию адреналина.

При резорбтивном действии камфоры проявляются ее отхаркивающие свойства: выделяясь частично бронхиальными железами, камфора стимулирует их секрецию.

Применяют камфору при снижении артериального давления, угнетении дыхания, для стимуляции сердечной деятельности при сердечной недостаточности.

При подкожном введении камфоры в местах инъекций могут возникать болезненные инфильтраты. При местном применении камфоры в виде мазей, масляных и спиртовых растворов используются ее раздражающие свойства. В связи с этими свойствами камфора может оказывать отвлекающее действие при суставных, мышечных, невралгических болях. Растворы камфоры используют для протирания кожи с целью предупреждения пролежней.

Кофеин (Caffeine; Coffeinum) — алкалоид; содержится в листьях чая, семенах кофе, какао, орехах кола. По химической структуре является триметилксантином. Кофеин отличается от других аналептиков тем, что обладает не только аналептическими, но и психостимулирующими свойствами. Оказывает кардиотоническое действие.

В качестве аналептика кофеин вводят под кожу. Аналептическое действие кофеина проявляется стимуляцией дыхания и кровообращения. Возбуждая дыхательный центр, кофеин увеличивает частоту и объем дыхания.

Кофеин стимулирует сосудодвигательный центр (центр симпатической нервной системы, оказывающий стимулирующее влияние на сердце и кровеносные сосуды); оказывает прямое стимулирующее действие на сердце, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений; расширяет кровеносные сосуды сердца, почек, скелетных мышц.

Влияние кофеина на артериальное давление зависит от уровня артериального давления. При значительном его снижении (шок, коллапс) кофеин повышает давление, при нормальном давлении — не изменяет. Это связано с тем, что кофеин стимулирует сосудодвигательный центр, но оказывает прямое сосудорасширяющее действие.

Психостимулирующие свойства кофеина проявляются в том, что кофеин повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувство усталости и потребность во сне. Действие кофеина зависит от типа нервной деятельности; у некоторых людей кофеин в больших дозах усиливает процессы торможения.

Кофеин расслабляет гладкие мышцы бронхов, желчевыводящих путей; снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует секрецию желез желудка, обладает слабыми диуретическими свойствами.

Механизм действия кофеина связывают с его способностью ингибировать фосфодиэстеразы и блокировать рецепторы аденозина. Так, в связи с ингибированием цАМФ-зависимой и цГМФ-зависимой фосфодиэстераз кофеин повышает уровни цАМФ и цГМФ. Этим объясняют кардиотоническое и сосудорасширяющее действия кофеина.

Повышая уровень цАМФ и блокируя рецепторы аденозина, который обладает бронхоконстрикторными свойствами, кофеин расслабляет гладкие мышцы бронхов и может препятствовать бронхоспазму. Более выраженными бронхорасширяющими свойствами обладает теофиллин (диметилксантин).

Применяют кофеин при состояниях, сопровождающихся угнетением дыхания, кровообращения, при снижении умственной и физической работоспособности, при сонливости. В комбинации с ненаркотическими анальгетиками (например, в составе таблеток кофетамин, пенталгин и др.) кофеин применяют при головных болях.

Кофеин малотоксичен, однако в больших дозах может вызывать возбуждение, бессонницу, тошноту.

Систематическое употребление кофеина, а также чая, кофе в больших количествах, может привести к нервно-психическим расстройствам; возможно развитие зависимости к кофеину.

Кофеин не следует назначать лицам, страдающим бессонницей, повышенной психической возбудимостью. Он противопоказан при артериальной гипертензии, атеросклерозе, заболеваниях сердца, глаукоме.

Психотропные средства

Психотропными средствами называют лекарственные препараты, основное влияние которых направлено на психическое и эмоциональное состояние человека.

Среди психотропных средств выделяют:

1) нейролептики (антипсихотические средства);
2) антидепрессанты;
3) антиманиакальные средства (нормотимические средства);
4) анксиолитики (транквилизаторы);
5) седативные средства;
6) психостимуляторы;
7) нейрометаболические стимуляторы (ноотропные средства).

Нейролептики уменьшают бред и галлюцинации при тяжелых психических заболеваниях (например, при шизофрении).

Антидепрессанты эффективны при психических депрессиях.

Антиманиакальные средства ослабляют проявления маниакальных состояний.

Анксиолитики устраняют чувство страха, тревоги, эмоционального напряжения.

Для анксиолитиков и седативных средств общим является седативное (успокаивающее) действие.

Психостимуляторы стимулируют умственную активность, повышают работоспособность.

Нейрометаболические стимуляторы (ноотропные средства) способны улучшать процессы обучения, память при их нарушении.

По применению психотропные средства можно разделить на:

1) средства, применяемые преимущественно при психозах;
2) средства, применяемые преимущественно при неврозах и неврозоподобных состояниях.

Психозы (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) — тяжелые эндогенные заболевания, при которых нарушается адекватное восприятие действительности. Психозы могут проявляться такими симптомами, как бред, галлюцинации, депрессии, маниакальные состояния.

Преимущественно при психозах применяют нейролептики, антидепрессанты, антиманиакальные средства.

Неврозы — обратимые расстройства, возникающие при действии психотравмирующих факторов. При неврозах сохраняется адекватное восприятие действительности, но развиваются неадекватные реакции на действительность. Неврозы могут характеризоваться страхами (фобиями), тревогой, эмоциональной напряженностью, апатией.

Преимущественно при неврозах применяют анксиолитики, седативные средства, психостимуляторы.

Нейрометаболические стимуляторы (ноотропные средства) применяют при умственной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения.

Глава 17. Нейролептики (антипсихотические средства)

В 1952 году J. Delay и P. Deniker (Франция) применили хлорпромазин в психиатрической практике. Было отмечено, что хлорпромазин вызывает психомоторную заторможенность, эмоциональную индифферентность. Это состояние назвали нейролептическим синдромом, а вещества с подобным действием в дальнейшем стали называть нейролептиками.

Основным свойством нейролептиков является их способность у больных психозами устранять бред и галлюцинации — **антипсихотическое действие**. Поэтому эти препараты стали называть антипсихотическими средствами.

Особенно часто нейролептики используют при шизофрении — заболевании, которое характеризуется неадекватным восприятием окружающего мира, бредом и галлюцинациями.

Выделяют:

- продуктивную (позитивную) симптоматику шизофрении — бред, галлюцинации, нарушения мышления (нерациональные умозаключения);
- негативные симптомы — снижение уровня эмоционального реагирования (эмоциональная уплощенность), апатия, сужение социальных контактов и интересов (социальная отрешенность), обеднение речи, прогрессирующее слабоумие.

Типичные нейролептики в основном ослабляют продуктивную симптоматику шизофрении и мало эффективны в отношении негативных симптомов.

Было установлено, что антипсихотическое действие хлорпромазина и сходных с ним нейролептиков связано с блокадой дофаминовых D_2-рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга.

Однако оказалось, что с блокадой D_2-рецепторов в других отделах головного мозга связаны многие побочные свойства этих веществ: экстрапирамидные нарушения (лекарственный паркинсонизм), повышенная секреция пролактина, который помимо стимулирующего влияния на молочные железы подавляет продукцию гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего); в связи с этим развиваются галакторея, гинекомастия, импотенция, аменорея. Поэтому более эффективные нейролептики вызывали и более выраженные экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемию.

В дальнейшем были синтезированы нейролептики с относительно малым влиянием на экстрапирамидную систему и секрецию пролактина — клозапин, оланзапин, рисперидон и др. Их

назвали атипичными нейролептиками. В отличие от типичных нейролептиков эти препараты при шизофрении в некоторой степени уменьшают и негативные симптомы, в частности препятствуют нарушению когнитивных функций.

По химической структуре среди типичных нейролептиков выделяют:

1) фенотиазины;
2) бутирофеноны;
3) тиоксантены.

17.1. Производные фенотиазина

Фенотиазины — большая группа соединений, которые обладают способностью блокировать дофаминовые D_2-рецепторы, а также гистаминовые H_1-рецепторы, α_1-адренорецепторы, серотониновые 5-HT_2-рецепторы, М-холинорецепторы.

С блокадой D_2-рецепторов ЦНС связаны антипсихотическое действие фенотиазинов, лекарственный паркинсонизм, увеличение секреции пролактина; с блокадой H_1-рецепторов и α-адренорецепторов ЦНС — седативное действие; с блокадой серотониновых рецепторов — депрессия; с блокадой М-холинорецепторов — циклоплегия, сухость во рту, констипация, затрудненное мочеиспускание; с блокадой периферических α-адренорецепторов — гипотензивное действие.

По химической структуре фенотиазин — трициклическая структура: два фенильных цикла, соединенных атомами серы и азота.

S
N

По характеру радикалов у атома азота среди производных фенотиазина выделяют:

- *алифатические производные* (хлорпромазин, левомепромазин);
- *пиперазиновые производные* (трифлуоперазин, флуфеназин, прохлорперазин, тиопроперазин, перфеназин);
- *пиперидиновые производные* (тиоридазин, перициазин, пипотиазин).

Алифатические производные фенотиазина характеризуются выраженным антипсихотическим и седативным действиями; вызывают экстрапирамидные расстройства.

Пиперазиновые производные фенотиазина более активны в качестве антипсихотических средств, оказывают меньшее седативное действие, но вызывают более выраженные экстрапирамидные расстройства.

Пиперидиновые производные фенотиазина — менее активные антипсихотические и седативные средства с относительно меньшими побочными свойствами.

Алифатические производные фенотиазина

Хлорпромазин (Chlorpromazine; аминазин, ларгактил) был первым из применяемых нейролептиков и до сих пор остается препаратом сравнения в данной группе.

Фармакологические эффекты хлорпромазина:

1) **Антипсихотическое действие.** Хлорпромазин у больных шизофренией и другими психозами устраняет бред и галлюцинации. Это связано со способностью хлорпромазина блокировать дофаминовые D_2-рецепторы в мезолимбических отделах головного мозга.
2) **Седативное и анксиолитическое действие.** Хлорпромазин оказывает выраженное успокаивающее действие при эмоциональном, психическом и двигательном возбуждении у больных психическими заболеваниями; устраняет агрессию, беспокойство, страх, тревогу, вызывает состояние эмоционального безразличия.
В связи с седативным действием хлорпромазин потенцирует действие средств для наркоза, снотворных средств, наркотических анальгетиков. Седативное действие хлорпромазина связывают с блокадой гистаминовых H_1-рецепторов и α-адренорецепторов в ЦНС.
3) **Центральное мышечно-расслабляющее действие.** Хлорпромазин снижает тонус скелетных мышц за счет влияния на центры, регулирующие мышечный тонус.
4) **Противорвотное действие.** Хлорпромазин блокирует D_2-рецепторы триггер-зоны (пусковая зона) рвотного центра, которая расположена на дне четвертого желудочка мозга.
5) **Гипотермическое действие.** Хлорпромазин угнетает центры терморегуляции в гипоталамусе и способствует гипотермии при снижении температуры окружающей среды.
6) **Влияние на секрецию гормонов гипофиза.** Хлорпромазин блокирует D_2-рецепторы и таким образом устраняет тормозное влияние дофамина на продукцию пролактина в передней доле гипофиза — уровень пролактина повышается. Пролактин стимулирует лактацию, а также угнетает продукцию гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего).
7) **α-Адреноблокирующее действие.** Хлорпромазин блокирует α-адренорецепторы кровеносных сосудов, что ведет к расширению артерий и вен, снижению артериального давления. Как и другие α-адреноблокаторы хлорпромазин может вызывать ортостатическую гипотензию.
8) **М-холиноблокирующее действие.** Хлорпромазин блокирует М-холинорецепторы и может уменьшать секрецию бронхиальных, пищеварительных желез, ослаблять моторику желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря.

Применяют хлорпромазин при шизофрении и других психозах, острых галлюцинаторно-бредовых синдромах, для купирования острого психомоторного возбуждения, маниакального возбуждения при маниакально-депрессивном психозе.

При шизофрении хлорпромазин эффективно уменьшает продуктивную симптоматику — бред, галлюцинации — и мало влияет на негативные симптомы (снижение интеллектуального уровня, снижение эмоционального реагирования, сужение социальных контактов и интересов).

Хлорпромазин может быть применен в качестве противорвотного средства и при затяжной икоте.

Хлорпромазин назначают внутрь и вводят внутримышечно.

Побочные эффекты хлорпромазина:

- вялость, апатия, аэмоциональность, сонливость, слабость, замедление реакций;
- экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм) — тремор, мышечная ригидность, брадикинезия (связаны с блокадой D_2-рецепторов в neostriatum);

- снижение артериального давления, головокружение, ортостатическая гипотензия, тахикардия, заложенность носа (связаны с расширением сосудов в связи с блокадой α-адренорецепторов);
- нарушение аккомодации (расплывчатое видение), сухость во рту, затрудненное мочеиспускание, констипация (связаны с блокадой М-холинорецепторов);
- галакторея, гинекомастия, импотенция, нарушения менструального цикла (связаны с повышением секреции пролактина);
- острая дистония (дискинезия) — спастические сокращения мышц языка, лица, шеи, спины;
- акатизия (двигательное беспокойство);
- аллергические реакции (контактный дерматит, сыпи, фотосенсибилизация кожи);
- тошнота, рвота при назначении внутрь; болезненные инфильтраты при внутримышечном введении; флебиты при внутривенном введении (связаны с раздражающим действием);
- при длительном применении (через несколько лет) — тардивная (задержанная) дискинезия — непроизвольные хореeподобные движения лица, губ, тела, конечностей (связана с повышением чувствительности D_2-рецепторов стриатума).

Возможны:

- помутнение хрусталика;
- холестатическая желтуха;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- злокачественный нейролептический синдром — повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия (повышение температуры), колебания артериального давления.

Левомепромазин (Levomepromazine; тизерцин) — антипсихотическое средство с выраженным седативным действием и некоторой антидепрессивной активностью. Применяют для купирования психомоторного возбуждения при шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, сенильных психозах, олигофрении, а также при пограничных состояниях с тревогой, паникой, фобиями.

При психозах с выраженным возбуждением левомепромазин вводят внутримышечно или внутривенно; в дальнейшем препарат назначают внутрь.

Пиперазиновые производные фенотиазина

По сравнению с алифатическими производными пиперазиновые производные фенотиазина более активны в качестве антипсихотических средств, оказывают меньшее седативное действие, у них меньше выражены α-адреноблокирующие и М-холиноблокирующие свойства, однако они вызывают более выраженные экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемию.

Трифлуоперазин (Trifluoperazine; трифтазин) от хлорпромазина отличается большей антипсихотической активностью, менее выраженным седативным действием, более выраженным лекарственным паркинсонизмом. Назначают внутрь и внутримышечно.

Флуфеназин (Fluphenazine; фторфеназин) вводят при шизофрении внутрь, под кожу или внутримышечно 1—3 раза в сутки.

Флуфеназина деканоат (Fluphenazine; модитен-депо) вводят внутримышечно 1 раз в 2—3 недели.

Прохлорперазин (Prochlorperazine; метеразин) применяют внутрь или внутримышечно при психозах, сопровождающихся чувством тревоги, а также при тошноте, рвоте.

Тиопроперазин (Thioprgoperazine; мажептил) назначают при шизофрении внутрь и внутримышечно.

Перфеназин (Perphenazine; этаперазин) назначают внутрь в качестве антипсихотического или противорвотного средства.

Пиперидиновые производные фенотиазина

Тиоридазин (Thioridazine; сонапакс) по сравнению с хлорпромазином менее эффективен в качестве антипсихотического и седативного средства; в меньшей степени вызывает экстрапирамидные расстройства. Назначают внутрь.

Перициазин (Periciazine; неулептил) оказывает выраженное седативное действие. Назначают внутрь при психотических расстройствах с явлениями импульсивности, агрессивности, конфликтности, при психопатиях возбудимого и истерического характера.

Пипотиазин (Pipothiazine) назначают внутрь или внутримышечно.

17.2. Производные бутирофенона

Галоперидол (Haloperidol) – эффективное антипсихотическое, седативное и противорвотное средство. В отличие от фенотиазинов практически не обладает М-холиноблокирующими свойствами; в меньшей степени выражены α-адреноблокирующие свойства. Основное показание к применению – лечение шизофрении. Препарат назначают внутрь; для купирования приступов психомоторного возбуждения вводят внутримышечно. Кроме того, галоперидол применяют при неукротимой рвоте, длительной икоте.

Побочные эффекты галоперидола:

- паркинсонизм;
- акатизия;
- сонливость;
- галакторея;
- нарушения менструального цикла;
- тардивная дискинезия; возможны аритмии;
- злокачественный нейролептический синдром.

Дроперидол (Droperidol) действует коротко ($t_{1/2}$ — 2 ч). Препарат вводят внутримышечно или внутривенно для купирования приступов психомоторного возбуждения. В комбинации с фентанилом (комбинированный препарат — таламонал) дроперидол применяют для нейролептаналгезии *(с. 148)*.

Бенперидол (Benperidol) вводят внутримышечно при острых психозах, психомоторном возбуждении, маниакально-бредовых расстройствах.

17.3. Производные тиоксантена

Хлорпротиксен (Chlorprothixene; труксал) блокирует D_2-рецепторы, 5-HT_2-рецепторы, α_1—адренорецепторы, гистаминовые H_1-рецепторы. Помимо антипсихотического и седативного эффектов оказывает умеренное антидепрессивное действие.

Флупентиксол (Flupenthixol) — нейролептик с анксиолитическими и антидепрессивными свойствами. Назначают внутрь 1 раз в сутки. После внутримышечной инъекции депо-препарата эффект сохраняется 2—4 недели. Препарат применяют при психозах и в меньших дозах при тревожных депрессиях.

Зуклопентиксол (Zuclopenthixol) оказывает антипсихотическое и седативное действия. Применяют при острой и хронической формах шизофрении, маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза, психозах, которые сопровождаются возбуждением, ажитацией, беспокойством, враждебностью, агрессивностью. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в 2—3 дня. После окончания острого периода заболевания препарат продолжают назначать внутрь в таблетках.

17.4. Атипичные нейролептики

Нейролептики этой группы в отличие от типичных нейролептиков не вызывают существенных экстрапирамидных расстройств, мало влияют на уровень пролактина, не только уменьшают продуктивную симптоматику, но и в некоторой степени ослабляют негативные симптомы шизофрении.

Среди атипичных нейролептиков выделяют:

1) дибензодиазепины;
2) замещенные бензамиды;
3) имидазолидиноны;
4) производные индола.

Дибензодиазепины

Клозапин (Clozapine; азалептин, лепонекс) — один из первых атипичных нейролептиков. Считают, что меньшее влияние клозапина на экстрапирамидную систему связано с его преимущественным влиянием на D_4-рецепторы, а также с его М-холиноблокирующими свойствами; кроме того, клозапин блокирует серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы.

Клозапин – эффективное антипсихотическое средство; может быть эффективным при недостаточной эффективности других нейролептиков. Уменьшает не только продуктивную, но и негативную симптоматику шизофрении. Препарат назначают внутрь или внутримышечно. Однако при его применении возможно развитие агранулоцитоза.

Оланзапин (Olanzapine; зипрекса) блокирует 5-HT_2-рецепторы и в меньшей степени D_2-рецепторы, М-холинорецепторы, α_1-адренорецепторы, H_1-рецепторы. Эффективное средство для лечения шизофрении. Уменьшает как продуктивную, так и негативную симптоматику. Назначают оланзапин внутрь и внутримышечно (для купирования психомоторного возбуждения). На систему крови существенного влияния не оказывает.

Кветиапин (Quetiapine; сероквель) блокирует 5-HT_2-рецепторы в большей степени, чем D_2—рецепторы. Дофаминергическую передачу нарушает преимущественно в мезолимбическом отделе и меньше в нигростриатной области. Блокирует α_1-адренорецепторы. Не влияет на М-холинорецепторы. Не повышает существенно уровень пролактина. Уменьшает продуктивную и негативную симптоматику шизофрении. Назначают кветиапин внутрь. Длительность действия — 12 ч.

Замещенные бензамиды

Сульпирид (Sulpiride; эглонил) блокирует D_2-рецепторы в основном в лимбической системе и меньше влияет на нигростриатную систему. Блокирует серотониновые рецепторы. В умеренных дозах оказывает психостимулирующее и тимоаналептическое (антидепрессивное) действие, а в более высоких дозах — антипсихотическое действие. На холино- и адренорецепторы, а также на гистаминовые и ГАМК-рецепторы существенного влияния не оказывает. Назначают сульпирид внутрь при шизофрении, которая сопровождается вялостью, заторможенностью, а также при депрессиях, неврозах.

Сультоприд (Sultoprid) сходен по химической структуре с сульпиридом; отличается тем, что вместо психостимулирующего эффекта оказывает седативное действие. Назначают сультоприд внутрь при шизофрении. При маниакальных состояниях, возбуждении, агрессивности вводят внутримышечно.

Амисульприд (Amisulprid; солиан) блокирует D_2- и D_3-рецепторы. Назначают амисульприд внутрь. Уменьшает продуктивную и негативную симптоматику шизофрении. Экстрапирамидные расстройства относительно редки.

Тиаприд (Tiapride) блокирует D_2-рецепторы и адренорецепторы ЦНС. Помимо антипсихотического эффекта оказывает седативное, противорвотное и анальгетическое действия. Назначают тиаприд внутрь или внутримышечно при агрессивном поведении, остром алкогольном психозе, болевом синдроме различного генеза.

Метоклопрамид (Metoclopramide; церукал, реглан) применяют в основном как противорвотное и гастрокинетическое средство *(с. 296)*. Умеренное нейролептическое действие при этом рассматривают как проявление побочных свойств.

Имидазолидиноны

Рисперидон (Risperidone) блокирует 5-HT_2-рецепторы, дофаминовые D_2-рецепторы, гистаминовые H_1-рецепторы, α_1-адренорецепторы и в меньшей степени α_2-адренорецепторы. Оказывает антипсихотическое и противорвотное действие (блок D_2-рецепторов), седативное действие (блок H_1-рецепторов и α-адренорецепторов). Уменьшает продуктивную и негативную симптоматику психозов. Препарат назначают внутрь.

Производные индола

Дикарбин (Dicarbine) блокирует дофаминовые рецепторы, а также гистаминовые H_1-рецепторы и α-адренорецепторы. Оказывает антипсихотическое, противорвотное, противоаллергическое и гипотензивное действия. Назначают дикарбин внутрь и внутримышечно при шизофрении, алкогольном психозе.

Зипрасидон (Ziprasidone; зелдокс) уменьшает продуктивную и негативную симптоматику шизофрении. Назначают внутрь 2 раза в день.

Глава 18. Антидепрессанты

Основным свойством антидепрессантов является их способность устранять признаки психической депрессии.

Эндогенная депрессия в отличие от реактивной депрессии связана с биохимическими нарушениями в головном мозге и мало изменяется при психотерапии. Это психическое расстройство проявляется подавленным, угнетенным, тоскливым настроением, потерей интересов, отсутствием чувства удовольствия, ощущением безнадежности, отчаянием, идеями собственной вины, самоуничижения (чувство собственной несостоятельности, никчемности), неправильной отрицательной оценкой своего состояния. Характерны суицидальные мысли, намерения и попытки к самоубийству.

Антидепрессанты при систематическом применении через 2—3 недели уменьшают проявления депрессии, которая может сменяться неоправданным оптимизмом.

У здоровых людей антидепрессанты не повышают настроение.

Депрессия может сопровождаться заторможенностью, апатией или, наоборот, возбуждением (ажитацией), тревогой.

В первом случае применяют антидепрессанты, которые помимо антидепрессивного действия оказывают и психостимулирующее действие, — тимоаналептики (в частности, моклобемид, имипрамин, ребоксетин, флуоксетин). Это способствует устранению заторможенности, апатии.

При депрессии, которая сопровождается ажитацией, тревогой, применяют антидепрессанты с психоседативными свойствами — тимолептики (амитриптилин, пипофезин, миансерин, миртазапин, тразодон, флувоксамин).

Существуют антидепрессанты, у которых антидепрессивное, психостимулирующее и психоседативное действия выражены примерно в равной степени, - сбалансированные антидепрессанты: мапротилин, кломипрамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, венлафаксин, тианептин.

Антидепрессанты при систематическом применении уменьшают проявления депрессии. Однако антидепрессивный эффект проявляется обычно через 2—3 недели после начала терапии (седативный или психостимулирующий эффекты проявляются уже в первые дни). Медленное развитие антидепрессивного эффекта объясняют постепенной адаптацией рецепторов, изменением их плотности, чувствительности.

Отменяют антидепрессанты постепенно (в течение 4—5 недель) в связи с опасностью рецидива депрессии при резкой отмене.

В 1960—80 годах в медицинскую практику были введены трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин), нарушающие обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Эти препараты эффективно уменьшают симптомы депрессий, но обладают выраженными М-холиноблокирующими свойствами (вызывают сухость во рту, задержку мочеиспускания), блокируют α_1-адренорецепторы, могут оказывать кардиотоксическое действие.

Значительно меньше побочных эффектов у антидепрессантов, которые избирательно нарушают нейрональный захват серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, тразодон, циталопрам) или норадреналина (мапротилин).

После трициклических антидепрессантов появились антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), в частности ниаламид (необратимо ингибирует МАО). Применение неизбирательных ингибиторов МАО затруднено необходимостью соблюдения диеты (при сочетании с продуктами, содержащими тирамин, эти препараты вызывают гипертензивный криз) и нежелательным взаимодействием с симпатомиметиками и рядом других препаратов.

Применение избирательных ингибиторов МАО-А (моклобемид, пирлиндол) мало зависит от характера питания.

В последние годы появились антидепрессанты с иными механизмами действия, которые часто называют атипичными антидепрессантами, — миртазапин, венлафаксин, милнаципран, миансерин, тианептин, адеметионин.

18.1. Антидепрессанты, угнетающие обратный нейрональный захват моноаминов

Развитие депрессии связывают с нарушением серотонинергической и норадренергической передачи в синапсах головного мозга. Моноамины — серотонин и норадреналин — выделяются из пресинаптических окончаний, действуют на специфические рецепторы и подвергаются обратному нейрональному захвату. Одним из способов увеличить содержание моноаминов в синапсах является затруднение их обратного нейронального захвата.

Выделяют:

1) антидепрессанты, нарушающие нейрональный захват серотонина и норадреналина;
2) антидепрессанты, избирательно нарушающие нейрональный захват серотонина;
3) антидепрессанты, избирательно нарушающие нейрональный захват норадреналина.

Антидепрессанты, нарушающие нейрональный захват серотонина и норадреналина

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты — имипрамин, амитриптилин, кломипрамин; высокоэффективны при депрессиях.

По химической структуре трициклические антидепрессанты имеют сходство с фенотиазинами и так же, как фенотиазины, обладают седативными, М-холиноблокирующими свойствами (могут вызывать мидриаз, нарушения аккомодации, сухость во рту, задержку мочеиспускания, констипацию), α-адреноблокирующими свойствами (могут вызывать снижение артериального давления, ортостатическую гипотензию, тахикардию).

Антидепрессивное действие трициклических антидепрессантов при систематическом их назначении проявляется в среднем через 2 недели.

При применении трициклических антидепрессантов возможны проявления кардиотоксического действия — фибрилляция желудочков, внезапная остановка сердца. Трициклические антидепрессанты противопоказаны при глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Трициклические антидепрессанты нельзя назначать одновременно с ингибиторами МАО — возможно развитие артериальной гипертензии, гиперпирексии, судорог, комы. При необходимости смены антидепрессантов интервал между назначением трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО должен быть не менее трех недель.

Имипрамин (Imipramine; имизин, мелипрамин) — антидепрессант с умеренным психостимулирующим действием, которое проявляется на фоне заторможенного состояния. Вместе с тем на фоне возбуждения, ажитации имипрамин может проявлять умеренное седативное действие. Назначают имипрамин внутрь, внутримышечно или внутривенно капельно чаще всего при депрессии с психомоторной заторможенностью.

Побочные эффекты имипрамина:

- головокружение;
- парестезии;
- тремор;
- ортостатическая гипотензия;
- тахикардия, аритмии;
- нарушения аккомодации;
- сухость во рту;
- задержка мочеиспускания;
- констипация, галакторея;
- снижение либидо;
- импотенция.

Амитриптилин (Amitriptyline; триптизол) — антидепрессант с выраженным седативным действием (тимолептик), которое связывают с блокадой гистаминовых H_1-рецепторов головного мозга. Назначают амитриптилин внутрь, а также вводят внутримышечно или внутривенно при депрессиях с выраженной тревожностью, ажитацией.

Амитриптилин и имипрамин обладают анальгетическими свойствами и применяются при нейропатических болях.

Побочные эффекты амитриптилина:

- сонливость, слабость;
- спутанность сознания;
- снижение скорости реакции (противопоказано вождение автомобиля);
- усиление действия алкоголя;
- нарушение ближнего видения;
- сухость во рту;
- задержка мочеиспускания;
- ортостатическая гипотензия;
- тахикардия, аритмии;
- снижение либидо, импотенция;
- генекомастия, галакторея;
- повышение аппетита и массы тела;
- судорожные реакции.

Противопоказан амитриптилин при закрытоугольной глаукоме, атонии мочевого пузыря, атонии кишечника.

Кломипрамин (Clomipramine; анафранил) — антидепрессант сбалансированного действия. Отличается быстрым проявлением антидепрессивного эффекта (действие начинается уже в первую неделю лечения). Применяют кломипрамин при депрессиях, обсессивно-компульсивных расстройствах (навязчивые намерения и действия), фобиях, хроническом болевом синдроме. Назначают внутрь и вводят внутримышечно или внутривенно (капельно).

Отравление трициклическими антидепрессантами. Больные в состоянии депрессии нередко используют большие дозы трициклических антидепрессантов с суицидальными целями. Отравление этими препаратами протекает по типу отравления М-холиноблокаторами: нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия, аритмии, констипация, задержка мочеиспускания, психомоторное возбуждение, бред, судороги, а затем кома и угнетение дыхания.

Некоторую помощь при отравлении трициклическими антидепрессантами может оказать применение физостигмина (вводят под кожу), аминостигмина (внутривенное введение). Для уменьшения явлений возбуждения ЦНС внутривенно вводят диазепам. При аритмиях внутривенно вводят лидокаин, пропранолол.

Так как объем распределения трициклических антидепрессантов превышает 1000 л, гемодиализ и гемосорбция при отравлениях трициклическими антидепрессантами неэффективны.

Другие вещества, нарушающие нейрональный захват серотонина и норадреналина

Пипофезин (Pipofesine; азафен) сходен по химической структуре и свойствам с трициклическими антидепрессантами. Применяют пипофезин внутрь при легкой и умеренной депрессии с преобладанием тревоги.

Зверобоя трава (herba Hyperici) содержит вещества, которые нарушают обратный нейрональный захват сереотонина и норадреналина и оказывают антидепрессивное, а также анксиолитическое действие.

Препараты сухого экстракта зверобоя — **негрустин** (Negrustin) и **гиперицин** (Hypericin; деприм) — применяют при реактивных депрессиях с состояниями тревоги, беспокойства. Препараты улучшают настроение, повышают психическую и физическую работоспособность, нормализуют сон.

Антидепрессанты, избирательно нарушающие нейрональный захват серотонина

Препараты этой группы — флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, тразодон, циталопрам — эффективно уменьшают проявления депрессии, практически не обладают седативными, М-холиноблокирующими и кардиотоксическими свойствами.

В то же время при их применении могут быть тошнота, рвота, боли в животе, сухость во рту, нервозность, тревога, бессонница, головная боль, судорожные реакции (больным эпилепсией следует назначать с осторожностью).

Противопоказано сочетание этих препаратов с ингибиторами МАО — возможно развитие серотонинового синдрома (психомоторное возбуждение, спутанность сознания, озноб, тремор, диарея). При замене этих антидепрессантов на ингибиторы МАО необходим перерыв не менее трех недель.

Флуоксетин (Fluoxetine; прозак) — антидепрессант со стимулирующим действием. Не обладает М-холиноблокирующими и α-адреноблокирующими свойствами, не проявляет кардиотоксического действия. Препарат назначают внутрь. Период полуэлиминации флуоксетина — около двух суток. Флуоксетин оказывает умеренное антидепрессивное действие. Эффективен при обсессивно-компульсивных расстройствах, которые обычно бывают у детей и проявляются непроизвольными стремлениями и действиями.

За счет активации серотонинергической передачи флуоксетин стимулирует центр насыщения в вентромедиальном гипоталамусе и оказывает умеренное анорексигенное действие; это

может быть использовано для снижения избыточной массы тела, в частности при булимическом неврозе.

Побочные эффекты флуоксетина:
- усиление тревоги, нервозности;
- бессонница;
- тошнота, анорексия;
- фарингит;
- воспалительные изменения в легких;
- тромбоцитопения;
- кровотечения из ЖКТ;
- нарушение половой функции.

Пароксетин (Paroxetine) — антидепрессант сбалансированного действия; обладает умеренной активирующей активностью. Назначают внутрь при лечении депрессий, обсессивно-компульсивных расстройств.

Сертралин (Sertraline; золофт) — антидепрессант сбалансированного действия с преобладанием анксиолитических свойств. Не влияет на холинорецепторы, адренорецепторы и ГАМК-рецепторы. Назначают сертралин внутрь 1 раз в сутки при лечении депрессий, обсессивно-компульсивных расстройств, посттравматических стрессорных нарушений, панических расстройств. Начальный терапевтический эффект проявляется через семь дней, полный эффект — через 2—4 недели.

Флувоксамин (Fluvoxamine) — антидепрессант с анксиолитическими свойствами. Период полуэлиминации — 15 ч. Назначают флувоксамин внутрь при лечении депрессий, обсессивно-компульсивных расстройств.

Тразодон (Trazodone; триттико) обладает антидепрессивными, седативными, анксиолитическими и α-адреноблокирующими свойствами. Применяют при депрессиях с тревогой, внутренней напряженностью.

Циталопрам (Citalopram) — сбалансированный антидепрессант с некоторым преобладанием анксиолитического действия. Применяют при депрессиях, панических и обсессивно-компульсивных расстройствах.

Антидепрессанты, избирательно нарушающие нейрональный захват норадреналина

Мапротилин (Maprotiline; людиомил) — тетрациклический антидепрессант. По фармакологическим свойствам и применению сходен с имипрамином, однако побочные эффекты (М-холиноблокирующее действие, кардиотоксичность) выражены в меньшей степени. Относится к антидепрессантам со сбалансированным действием: может быть эффективен как при депрессиях с возбуждением, тревожностью, так и при депрессиях с психомоторной заторможенностью.

Ребоксетин (Reboxetine; эдронакс) — антидепрессант со стимулирующим действием, нарушающий обратный нейрональный захват норадреналина. Препарат назначают внутрь.

18.2. Ингибиторы моноаминоксидазы (ингибиторы МАО)

Моноаминоксидаза (МАО) — фермент, который производит инактивацию (окислительное дезаминирование) норадреналина, серотонина, дофамина. МАО-А действует преимущественно на норадреналин и серотонин, а МАО-В — на дофамин. МАО инактивирует также тирамин пищевых продуктов.

Неизбирательные ингибиторы МАО (ингибируют МАО-А и МАО-В) в настоящее время используют редко. Эти препараты требуют строгого соблюдения диеты (исключения продуктов, содержащих тирамин — сыр, сливки, соевые бобы и др.), проявляют нежелательное взаимодействие со многими лекарственными препаратами.

Ниаламид (Nialamide) — неизбирательный ингибитор МАО необратимого действия. Обладает антидепрессивными и психостимулирующими свойствами. Поэтому особенно эффективен при депрессиях, которые сопровождаются угнетенным состоянием, вялостью, заторможенностью. При систематическом назначении ниаламида антидепрессивный эффект проявляется примерно через две недели.

Побочные эффекты ниаламида:

- бессонница;
- беспокойство;
- нарушения функции печени;
- постуральная гипотензия.

При лечении ниаламидом нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие тирамин (сыр, копчености, кофе, сливки, красное вино, пиво, маринованная сельдь, соевые бобы и др.). Это может привести к развитию гипертензивного криза, так как тирамин, который обычно инактивируется МАО в стенке кишечника, в этом случае не инактивируется и действует как симпатомиметик *(с. 103)*. Опасность гипертензивного криза сохраняется две недели после прекращения применения препарата.

Нельзя применять ингибиторы МАО совместно с трициклическими антидепрессантами *(см. выше)*, симпатомиметиками.

Препараты этой группы в связи с их способностью ингибировать микросомальные ферменты печени усиливают действие барбитуратов.

К **избирательным ингибиторам МАО-А** относят моклобемид и пирлиндол, которые обратимо ингибируют МАО-А. При применении этих препаратов сохраняется действие МАО-В, и поэтому они не вызывают тираминовых побочных эффектов.

Моклобемид (Moclobemide; аурорикс) — антидепрессант с психостимулирующим действием. В отличие от неизбирательных ингибиторов МАО моклобемид менее токсичен и, в частности, практически не повышает артериальное давление при сочетании с пищевыми продуктами, содержащими тирамин. Препарат назначают внутрь.

Побочные эффекты моклобемида:

- тревога;
- ажитация;
- расстройства сна;
- повышение раздражительности;
- головокружение;
- головная боль.

Противопоказан при феохромоцитоме.

Пирлиндол (Pirlindole; пиразидол) избирательно, кратковременно и обратимо ингибирует МАО-А; частично ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина. Оказывает сбалансированное антидепрессивное действие. Не обладает М-холиноблокирующими и α-адреноблокирующими свойствами. Препарат назначают внутрь.

18.3. Атипичные антидепрессанты

В эту группу антидепрессантов включают препараты с многокомпонентным действием или препараты, механизм действия которых неясен.

Миртазапин (Mirtazapine; ремерон) — тетрациклический антидепрессант с выраженными анксиолитическими и седативными свойствами. В норадренергических и серотонинергических синапсах блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы и увеличивает высвобождение серотонина и норадреналина. При этом стимулируются 5-HT_1-рецепторы. В то же время миртазапин блокирует 5-HT_2- 5-HT_3-рецепторы. Миртазапин умеренно блокирует H_1-рецепторы. Назначают миртазапин внутрь. Антидепрессивное действие проявляется через 7—14 дней.

Венлафаксин (Venlafaxine) — эффективный антидепрессант сбалансированного действия. Нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина, но в отличие от трициклических антидепрессантов не блокирует М-холинорецепторы, α_1-адренорецепторы, гистаминовые H_1-рецепторы. Препарат назначают внутрь.

Милнаципран (Milnacipran; иксел) — антидепрессант со стимулирующим действием. Нарушает обратный захват серотонина и норадреналина. Препарат назначают внутрь.

Миансерин (Mianserine; леривон) — тетрациклический антидепрессант. Блокирует 5-HT_2-рецепторы и пресинаптические α_2-адренорецепторы (увеличивает выделение норадреналина). В отличие от трициклических антидепрессантов не обладает М-холиноблокирующими свойствами. Оказывает антидепрессивное, седативное и анксиолитическое действия. Назначают миансерин внутрь. Может нарушать функции печени и систему крови.

Тианептин (Tianeptine; коаксил) — сбалансированный антидепрессант с умеренными анксиолитическими свойствами. В отличие от других антидепрессантов, влияющих на обратный захват моноаминов, не уменьшает, а увеличивает обратный захват серотонина в коре головного мозга и гиппокампе. Не влияет на норадренергическую и дофаминергическую передачу. Повышает настроение, устраняет двигательную заторможенность, эффективен при тревожно-депрессивных расстройствах. Препарат назначают внутрь.

Адеметионин (Ademethionine) — естественный метаболит, донатор метильных групп (участвует в процессах трансметилирования), предшественник тиоловых соединений (цистеин, глутатион). Обладает умеренной антидепрессивной и психостимулирующей активностью; оказывает гепатопротекторное действие. Препарат назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно.

Глава 19. Антиманиакальные средства (нормотимические средства, тимоизолептики)

Маниакальные состояния проявляются повышенной, но нецелесообразной, непроизводительной активностью, неадекватным энтузиазмом, быстрой сменой мыслей, идей, исключительной самонадеянностью, нарушением суждений. Такое состояние, в частности, характерно для маниакальной фазы биполярного аффективного расстройства (маниакально-депрессивный психоз), при котором периоды маниакального возбуждения сменяются депрессией.

Антиманиакальные средства ослабляют проявления маниакальных состояний и чаще всего применяются при маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза.

Кроме того, эти лекарственные средства при систематическом назначении сглаживают чрезмерные колебания настроения (циркуляторные расстройства), предупреждая развитие маниа-

кально-депрессивной симптоматики. В связи со способностью уравновешивать эмоциональное состояние препараты этой группы называют **нормотимическими средствами, тимоизолептиками** (от греч. thymos — душа).

Выделяют две группы нормотимических средств:

1) соли лития;
2) малые антиконвульсанты — карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин.

19.1. Препараты лития

Соли лития — лития карбонат, лития оксибат — высоко эффективны при маниакальных состояниях.

Механизм антиманиакального действия солей лития связывают со способностью Li^+ задерживаться в нейронах (Li^+ в отличие от Na^+ не выводится Na^+/K^+-АТФазой) и нарушать образование инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3).

Под влиянием Li^+ увеличивается внутриклеточное дезаминирование норадреналина, уменьшается количество свободного норадреналина; соответственно, снижается его действие на адренорецепторы нейронов мозга.

Лития карбонат (Lithium carbonate) назначают внутрь для профилактики маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза, для подавления агрессивного и аутоагрессивного поведения, при синдроме предменструального напряжения, а также при мигрени, синдроме Меньера. Так как маниакальная и депрессивная фазы маниакально-депрессивного психоза взаимосвязаны, систематическое назначение лития карбоната помимо ослабления маниакального возбуждения предупреждает развитие депрессивной фазы.

Побочные эффекты лития карбоната:

- тремор;
- атаксия;
- раздражительность;
- усталость, мышечная слабость;
- сонливость, замедленное мышление, апатия;
- полиурия (снижение действия антидиуретического гормона);
- жажда;
- аритмии;
- тошнота, диарея;
- снижение функции щитовидной железы.

Лития карбонат обладает малой терапевтической широтой и при нарушении выведения его из организма легко возникают токсические эффекты: аритмии, рвота, атаксия, судороги; возможно развитие комы. Поэтому при нарушении функции почек препарат противопоказан. Тиазидные диуретики увеличивают реабсорбцию Li^+ в почечных канальцах и на 25% снижают клиренс Li^+. Поэтому при одновременном назначении солей лития и тиазидов дозы солей лития должны быть уменьшены.

Лития оксибат (Lithium oxybate; лития оксибутират) по сравнению с лития карбонатом менее токсичен, обладает седативными, транквилизирующими свойствами. Применяют лития ок-

сибат внутрь для профилактики маниакальных состояний. Для купирования маниакального возбуждения препарат вводят внутримышечно или внутривенно.

Препараты лития можно использовать в качестве средств для стабилизации эмоциональной сферы при частой смене настроения (циклотимия), не связанной с маниакально-депрессивным синдромом. Поэтому соли лития определяют также термином «нормотимические средства» («нормотимики»).

19.2. «Малые антиконвульсанты»

Противоэпилептические средства — **карбамазепин** (Carbamazepine; тегретол, финлепсин), **вальпроевую кислоту** (Valproic acid), **ламотриджин** (Lamotrigine), называемые «малыми антиконвульсантами», применяют внутрь в качестве нормотимических средств при циркулярных расстройствах аффективной (эмоциональной) сферы.

Глава 20. Анксиолитики (транквилизаторы)

Анксиолитики — лекарственные средства, которые устраняют чувство страха, тревогу, беспокойство, напряженность.

20.1. Бензодиазепины

Производные бензодиазепина — большая группа соединений, которые стимулируют бензодиазепиновые рецепторы и за счет этого повышают чувствительность ГАМК$_A$-рецепторов к действию ГАМК *(с. 127)*.

Основные эффекты бензодиазепинов:

1) **анксиолитический** — устранение тревоги, страха, напряженности (в связи с успокоением, устранением напряженности может повышаться активность, общительность);
2) **седативный** (может проявляться в психомоторной заторможенности, сонливости, снижении концентрации внимания и скорости реакций, потенцировании действия этанола и других веществ, угнетающих ЦНС);
3) **снотворный;**
4) **противосудорожный;**
5) **центральный мышечно-расслабляющий;**
6) **амнестический** (в высоких дозах могут вызывать антероградную амнезию).

В качестве анксиолитиков используют диазепам, хлордиазепоксид, феназепам, оксазепам, алпразолам, лоразепам, медазепам. Эти препараты применяют при неврозах и неврозоподобных состояниях, которые сопровождаются беспокойством, страхами, тревогой.

Диазепам (Diazepam; сибазон, седуксен, апаурин, реланиум, валиум) — наиболее известный препарат этой группы. Применяется:

1) при пограничных состояниях, которые сопровождаются страхом, эмоциональным напряжением, тревогой, беспокойством;
2) для премедикации перед хирургическими операциями;
3) в качестве снотворного средства;
4) при лечении эпилепсии;
5) при спастических состояниях скелетных мышц.

Назначают диазепам внутрь, внутримышечно или внутривенно. Активный метаболит диазепама обеспечивает длительное действие.

Хлордиазепоксид (Chlordiazepoxide; хлозепид, элениум) применяют внутрь как анксиолитик. Активный метаболит обеспечивает длительное действие.

Феназепам (Phenazepam) превосходит другие бензодиазепины по активности (диазепам назначают в дозах 5—10 мг, феназепам — 0,5—1 мг). Препарат назначают внутрь.

Оксазепам (Oxazepam; нозепам, тазепам) назначают внутрь при неврозах, расстройствах сна, предменструальном синдроме.

Алпразолам (Alprazolam) применяют внутрь при неврозах, состояниях, сопровождающихся чувством тревоги, беспокойства, напряжения, при нарушениях сна.

Лоразепам (Lorazepam) назначают внутрь при острых тревожных состояниях, эмоциональном напряжении, беспокойстве, при предоперационной подготовке больных.

Медазепам (Medazepam; рудотель) — дневной транквилизатор. Седативные и миорелаксирующие свойства мало выражены. Применяют медазепам внутрь при неврозах с повышенной возбудимостью, раздражительностью, эмоциональной лабильностью.

Препараты из группы бензодиазепинов используют для ослабления посттравматических стрессовых реакций, для снижения тонуса скелетных мышц при их ригидности, при судорожных состояниях (например, диазепам — при эпилептическом статусе). Анестезиологи часто назначают бензодиазепины в порядке премедикации перед хирургическими вмешательствами. В частности, перед операциями внутривенно вводят **мидазолам** (Midazolam; дормикум) в сочетании с кетамином; это обеспечивает ввод в наркоз.

Бензодиазепины в целом хорошо переносятся больными, однако при их применении могут отмечаться побочные эффекты:

- слабость;
- сонливость;
- замедление двигательных реакций;
- нарушение координации (не рекомендуется вождение транспорта).

Бензодиазепины потенцируют действие этанола (умеренные дозы алкоголя могут вызвать тяжелое опьянение).

При систематическом применении бензодиазепинов к ним развивается лекарственная зависимость. Для синдрома отмены характерны усиление страхов, ночные кошмары, головокружение, тремор.

Бензодиазепины относительно малотоксичны; отравление может быть при применении больших доз препаратов. В этом случае внутривенно вводят **антагонист бензодиазепиновых рецепторов — флумазенил** (Flumazenil). Действие флумазенила кратковременно ($t_{1/2}$ — 50—70 мин), поэтому препарат вводят повторно. Гемодиализ при отравлении бензодиазепинами неэффективен; это объясняется высокой степенью связывания бензодиазепинов с белками плазмы крови и значительным объемом распределения — около 10 л/кг.

20.2. Анксиолитики из других групп

Из анксиолитиков других групп в медицинской практике применяют буспирон, гидроксизин, бензоклидин.

Буспирон (Buspirone) — агонист пресинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов (снижает высвобождение серотонина) и частичный агонист постсинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов. Блокирует пресинаптические и постсинаптические D_2-рецепторы. Буспирон — эффективный анксиолитик короткого действия. В отличие от бензодиазепинов не оказывает седативного, противосудорожного и мышечно-расслабляющего действия. Практически не вызывает синдром отмены и лекарственную зависимость. Назначают буспирон внутрь при тревожных, панических расстройствах; терапевтический эффект развивается в течение 1—2 недель.

Гидроксизин (Hydroxyzine; атаракс) — блокатор гистаминовых H_1-рецепторов — анксиолитик, седативное и противорвотное средство. Обладает умеренной М-холиноблокирующей активностью. Назначают гидроксизин внутрь при неврозах с повышенной возбудимостью, эмоциональным напряжением, беспокойством, для устранения тревоги, внутреннего напряжения, раздражительности, а также для предупреждения рвоты в послеоперационном периоде. Для купирования рвоты и при проведении премедикации препарат вводят внутримышечно.

Бензоклидин (Benzoclidine; оксилидин) — анксиолитическое и седативное средство. Обладает противоаритмическими и гипотензивными свойствами (снижает возбудимость сосудодвигательного центра, оказывает умеренное ганглиоблокирующее и α—адреноблокирующее действие). Применяют при неврозах и неврозоподобных состояниях с повышенной тревожностью, нарушениями сна, а также при артериальной гипертензии и пароксизмальной тахикардии.

Глава 21. Седативные средства

К этой группе препаратов относят лекарственные средства, которые оказывают успокаивающее (седативное) действие и ослабляют некоторые проявления неврозов (уменьшают раздражительность, нормализуют сон). По сравнению с анксиолитиками при неврозах они менее эффективны.

К седативным средства относят бромиды, бромизовал, препараты валерианы, пустырника, пассифлоры, мелиссы, хмеля, пиона, мяты. Седативное действие оказывают бензодиазепины, а также барбитураты при их применении в малых дозах.

Из бромидов в качестве седативных средств используют **натрия бромид** (Sodium bromide) и **калия бромид** (Potassium bromide). Указанные препараты назначают внутрь при истерии, неврастении и других неврозах.

Бромиды медленно выводятся из организма и при систематическом применении могут кумулировать. В этом случае развивается хроническое отравление — **бромизм**. Появляются апатия, сонливость, ослабление памяти, кожные сыпи, конъюнктивит, насморк, кашель. При появлении симптомов бромизма для ускоренного выведения бромидов из организма назначают диету с большим содержанием натрия хлорида (до 10—20 г в сутки) и обильное питье.

Бромизовал (Bromisoval) — N-(бромизовалерианил) мочевина. Применяют внутрь в качестве седативного и снотворного средства.

21.1. Растительные седативные средства

Валерианы корневища с корнями (rhizomata cum radicibus Valerianae) содержат эфирное масло, валериановую кислоту, борнеол, алкалоиды (валерин, хатинин), дубильные вещества, сахар. Препараты валерианы — настой, настойка, экстракт валерианы густой — при назначении внутрь оказывают седативное и спазмолитическое действия. Применяют препараты валерианы в качестве успокаивающих средств при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах с нарушениями сердечно-сосудистой системы, спазмах желудочно-кишечного тракта.

Валокордин (Valocordin; корвалол) — комбинированный препарат, содержащий этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты, масло хмеля и этанол. Оказывает седативное, умеренное сосудорасширяющее и спазмолитическое действия. Назначают валокордин внутрь по 10—20 капель при беспокойстве, раздражительности, бессоннице, тахикардии, спазмах коронарных сосудов, артериальной гипертензии, а также при спазмах кишечника и желчевыводящих путей.

Пустырника трава (herba Leonuri) содержит эфирное масло, алкалоиды, сапонины, дубильные вещества. Препараты пустырника — настой, настойка, жидкий экстракт пустырника — помимо седативного эффекта оказывают также антигипертензивное, отрицательное хронотропное и положительное инотропное действия на сердце. Назначают препараты пустырника внутрь при невротических состояниях с нарушениями сна, вегетоневрозах с артериальной гипертензией, тахикардией, кардиалгией. Седативный эффект препаратов пустырника развивается в течение 2—3 недель.

Пассифлоры травы (herba Passiflorae) настойка и жидкий экстракт при назначении внутрь оказывают успокаивающее и противосудорожное действия. Применяют препараты пассифлоры при повышенной возбудимости, бессоннице.

Мелиссы травы (herba Melissa; мята лимонная) препараты — настой, масло мелиссы (эфирное масло) — при назначении внутрь оказывают седативное, противосудорожное, антигипертензивное, противоаритмическое, отхаркивающее, противорвотное, жаропонижающее, спазмолитическое, желчегонное, противовоспалительное, противомикробное действия, а при наружном применении — противозудное действие. Применяют внутрь при неврозах, артериальной гипертензии, стенокардии, тахиаритмиях, а также при воспалительных заболеваниях органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, местно — при дерматитах, экземах.

Хмеля (Lupulus) **шишки** содержат вещества, которые оказывают седативное действие, а также обладают противовоспалительными, болеутоляющими, бактерицидными, фунгицидными и эстрогенными свойствами. Назначают настой шишек хмеля внутрь при повышенной возбудимости, расстройствах сна; наружно — при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Пиона корневища с корнями (rhizomatis cum radicibus Paeoniae; Марьин корень) содержат вещества, которые оказывают седативное и противосудорожное действия. Настойку пиона применяют внутрь при повышенной возбудимости, бессоннице.

Мяты перечной листья (folia Menthae piperitae) содержат эфирное масло, в состав которого входит ментол. Препараты мяты (настой, настойка) оказывают умеренное седативное, рефлекторное спазмолитическое, желчегонное и слабое обезболивающее действия.

Масло мяты перечной (oleum Menthae piperitae) входит в состав валокордина в качестве успокаивающего и спазмолитического средства.

Глава 22. Психостимуляторы

Психостимуляторами называют вещества, которые повышают умственную активность и работоспособность как у больных, так и у здоровых людей. Увеличивают работоспособность, концентрацию внимания, поддерживают состояние бодрствования. При применении психостимуляторов появляется ощущение прилива сил, бодрости, уменьшается потребность в сне.

При систематическом применении психостимуляторов снижаются аппетит и масса тела.

Психостимуляторы оказывают эйфоризирующее действие, поэтому могут вызывать лекарственную зависимость.

Амфетамин (Amphetamine; фенамин) — фенилалкиламин (сходен по строению с норадреналином); высокоэффективный психостимулятор. Увеличивает выделение норадреналина и дофамина в синапсах ЦНС. С увеличением высвобождения дофамина связывают эйфорию, вызываемую амфетамином. Помимо психостимулирующего действия амфетамин вызывает тахикардию, повышение артериального давления, что обусловлено его симпатомиметическим действием. При применении амфетамина возможно развитие лекарственной зависимости. Характерными побочными эффектами являются бессонница, тремор. В связи с этим в настоящее время использование амфетамина ограничено. Иногда препарат применяют при нарколепсии, астеническом синдроме.

Мезокарб (Mesocarb; сиднокарб) — производное сидноимина. Способствует высвобождению норадреналина, мало влияя на высвобождение дофамина. Действие мезокарба не сопровождается выраженной эйфорией и двигательным возбуждением. Периферическое симпатомиметическое действие у мезокарба мало выражено.

В качестве психостимулятора мезокарб менее эффективен по сравнению с фенамином. В отличие от фенамина действие мезокарба развивается постепенно. Мезокарб не оказывает значительного влияния на сердечно-сосудистую систему и не вызывает выраженной лекарственной зависимости.

Применяют мезокарб (назначают внутрь в первую половину дня) при тяжелых астенических состояниях с заторможенностью, вялостью, сонливостью, апатией, при заболеваниях, сопровождающихся сонливостью (в частности, при нарколепсии), при снижении работоспособности, при физическом и психическом переутомлении.

Побочные эффекты мезокарба:

- беспокойство, раздражительность, ажитация;
- бессонница (не следует назначать на ночь);
- тошнота, снижение аппетита;
- сухость во рту;
- констипация;
- гиперкинезы, тики.

Возможно некоторое повышение артериального давления, обострение психотической симптоматики (бред, галлюцинации) у больных шизофренией. В связи с возможностью развития лекарственной зависимости не рекомендуют применять более 3—4 недель.

Кофеин (Caffeine) — алкалоид; содержится в листьях чая, семенах кофе, какао, орехах кола. По химической структуре является триметилксантином. Обладает психостимулирующими и аналептическими свойствами. Оказывает кардиотоническое действие. Механизм действия кофеина связывают с ингибированием фосфодэстераз и повышением уровней цАМФ и цГМФ, а также с блокадой аденозиновых A_1-рецепторов и A_2-рецепторов.

В центральной нервной системе аденозин, действуя на пресинаптические A_1-рецепторы, снижает высвобождение глутамата. В связи с этим аденозин снижает двигательную активность, вызывает сонливость, угнетает дыхательный центр. Кофеин блокирует аденозиновые рецепторы и вызывает противоположные эффекты.

Психостимулирующие свойства кофеина проявляются в том, что он повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувство усталости и потребность во сне. Действие кофеина зависит от типа нервной деятельности; у некоторых людей кофеин в больших дозах усиливает процессы торможения.

В медицинской практике кофеин применяют в основном как аналептик *(с. 156)* при угнетении дыхания, кровообращения. Психостимулирующее действие кофеина используют в основном в быту, употребляя кофе, чай при снижении умственной и физической работоспособности, сонливости.

Препарат стимулирует сердечно-сосудистую систему. Оказывая прямое стимулирующее действие на сердце, кофеин увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. Влияние кофеина на артериальное давление зависит от уровня артериального давления. При значительном снижении артериального давления (шок, коллапс) кофеин его повышает, при нормальном давлении — не изменяет. Это связано с тем, что кофеин стимулирует сосудодвигательный центр, но оказывает прямое сосудорасширяющее действие.

Кофеин расслабляет гладкие мышцы бронхов, желчевыводящих путей, кровеносных сосудов сердца, почек, скелетных мышц; снижает агрегацию тромбоцитов; стимулирует секрецию желез желудка, обладает слабыми диуретическими свойствами. Кофеин малотоксичен, однако в больших дозах может вызывать возбуждение, бессонницу, тошноту.

Кофеин не следует назначать лицам, страдающим бессонницей, повышенной психической возбудимостью. Он противопоказан при артериальной гипертензии, атеросклерозе, заболеваниях сердца, глаукоме.

Систематическое употребление кофеина, а также чая, кофе в больших количествах может привести к нервно-психическим расстройствам; возможно развитие зависимости от кофеина.

22.1. Растительные психостимулирующие средства

Женьшеня корень (radix Ginseng) содержит эфирное масло, пектины, гликозиды (панаксозиды А и Б, панаквилон, панаксин), сапонины. Настойка женьшеня при приеме внутрь повышает умственную и физическую работоспособность.

Назначают настойку женьшеня при астенических состояниях, длительной физической и психической нагрузках, в период реконвалесценции (выздоровления), для повышения работоспособности в пожилом возрасте.

Лимонника плоды (fructus Schizandrae) содержат схизандрин, эфирные масла, органические кислоты, витамин С. Настойка лимонника при приеме внутрь стимулирует центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Применяют настойку лимонника при умственной и физической усталости, повышенной сонливости.

При астении, умственном утомлении применяют также жидкий экстракт **корневищ с корнями элеутерококка** (rhizomata cum radicibus Eleutherococci), жидкие экстракты **корневищ с корнями родиолы** (rhizomata cum radicibus Rhodiolae), **левзеи** (rhizomata cum radicibus Leuzeae), настойку **корневищ с корнями заманихи,** (rhizomata cum radicibus Echinopanacis), настойку **корней аралии маньчжурской** (radices Araliae Mandshuricae), **сапарал** (Saparalum; таблетки, содержащие сумму гликозидов аралии маньчжурской).

Глава 23. Нейрометаболические стимуляторы (ноотропные средства)

Нейрометаболические стимуляторы, или ноотропные средства (греч. noos — мышление; tropos — направление), у больных с умственной недостаточностью, после травм мозга, инсультов улучшают память, способность к обучению. Эти препараты активируют нейрометаболические процессы в головном мозге, оказывают антигипоксическое действие и повышают устойчивость тканей мозга к повреждающим факторам.

Большинство ноотропов — пирацетам, пиритинол, гамма-аминомасляная кислота, деанола ацеглутамат, меклофеноксат — на фоне сниженной активности центральной нервной системы оказывают психостимулирующее действие.

Некоторые препараты — гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, глицин, гопантеновая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат — обладают седативными, транквилизирующими свойствами.

Механизм действия ноотропных средств недостаточно изучен. На здоровых людей ноотропные средства существенного влияния не оказывают. Известно, что пирацетам и пиритинол повышают проникновение глюкозы через гематоэнцефалический барьер и усвоение глюкозы нейронами головного мозга, улучшают обмен нуклеиновых кислот и холинергическую передачу в головном мозге, повышают синтез фосфолипидов и белков в нейронах, ингибируют лизосомальные ферменты и удаляют свободные радикалы, защищая таким образом клеточные мембраны; улучшают кровообращение головного мозга.

Применяют ноотропные средства при заболеваниях, связанных с нарушениями метаболизма и кровообращения головного мозга, которые сопровождаются снижением интеллекта, нарушениями мышления, памяти, концентрации внимания; при атеросклерозе у пожилых людей; при деменции; болезни Альцгеймера; нарушениях мозгового кровообращения после инсульта, черепно-мозговых травм; у детей — при замедленном интеллектуальном развитии, сниженной обучаемости.

Пирацетам (Piracetam; ноотропил) — циклическое производное ГАМК (производное пирролидона). Оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы, ускоряет метаболизм АТФ и утилизацию глюкозы. Повышает устойчивость тканей к гипоксии. Улучшает кровоток в ишемизированных участках мозга. Пирацетам стимулирует сниженные когнитивные (познавательные) функции (память, внимание, способность к обучению); повышает умственную работоспособность.

Применяют пирацетам при атеросклерозе сосудов головного мозга, последствиях инсульта и травм головного мозга, при нарушениях памяти и снижении концентрации внимания в пожилом возрасте, при болезни Альцгеймера, для повышения обучаемости у детей с нарушениями психического развития. Препарат назначают внутрь и внутривенно.

Пиритинол (Pyritinol; пиридитол, энцефабол) — производное пиридоксина. Улучшает сниженные обменные процессы в головном мозге (повышает утилизацию глюкозы, метаболизм нуклеиновых кислот), облегчает холинергическую передачу (увеличивает высвобождение ацетилхолина), улучшает кровообращение в ишемизированных участках мозга. Назначают пиритинол внутрь при деменции, связанной с атеросклерозом сосудов головного мозга, при задержке психического развития, последствиях энцефалита.

Гамма-аминомасляная кислота (Gamma-aminobutyric acid; аминалон, гаммалон) — препарат ГАМК (основной тормозный медиатор ЦНС). Ноотропные свойства препарата связывают с нейрометаболическим действием ГАМК. Препарат улучшает кровообращение мозга, активирует энергетические процессы, повышает продуктивность мышления, улучшает память, оказывает умеренное психостимулирующее действие, обладает антигипоксическими и противосудорожными свойствами. Способствует восстановлению речевых и двигательных функций после нарушений мозгового кровообращения. Оказывает умеренное антигипертензивное действие.

Назначают гамма-аминомасляную кислоту внутрь при поражениях сосудов головного мозга (атеросклероз, гипертоническая болезнь), последствиях инсульта, черепно-мозговых травм, нарушениях речи, памяти, внимания, умственной отсталости у детей. Препарат оказывает терапевтический эффект при болезни движения.

Деанола ацеглутамат (Deanol aceglutamate; нооклерин) содержит метаболиты глутаминовой кислоты и ГАМК: N-ацетил-L-глутаминовую кислоту и деанол (2-диметиламиноэтанол). Оказывает церебропротекторное, ноотропное, психостимулирующее, а также антидепрессивное и гепатопротекторное действия. Назначают деанола ацеглутамат внутрь при нарушении мозгового кровообращения у пожилых людей, в восстановительном периоде после черепно-мозговых травм, для улучшения памяти, обучаемости, при неврозах и астено-депрессивных расстройствах, а также как гепатопротекторное средство (при остром и хроническом гепатите, циррозе печени, холестазе).

Меклофеноксат (Meclofenoxate; ацефен) — ноотропное средство с умеренными психостимулирующими свойствами. Назначают внутрь при нарушениях мозгового кровообращения.

Гамма-амино-бета-фенилбутирата гидрохлорид (Gamma-amino-beta-phenylbutirate hydrochloride; фенибут) — фенильное производное ГАМК. Хорошо всасывается при назначении внутрь, проникает через гематоэнцефалический барьер, улучшает биоэнергетические процессы и ГАМКергическую передачу в тканях мозга. Обладает ноотропным и анксиолитическим свойствами; устраняет напряжение, беспокойство, чувство тревоги, страха; повышает умственную работоспособность, внимание, память. Назначают препарат внутрь при неврозах, астеническом синдроме, тревожно-невротических состояниях, нарушении сна, вестибулярных нарушениях.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid; пикамилон) оказывает ноотропное действие, улучшает кровообращение мозга, мышление, память при их нарушении.

Назначают препарат внутрь, внутримышечно или внутривенно при нарушениях кровообращения мозга.

Глицин (Glycine) — препарат глицина — нейромедиатора тормозного действия. Легко проникает в мозг. Обладает ноотропными, седативными, антистрессорными, противоэпилептическими свойствами.

Назначают глицин внутрь и сублингвально у детей с задержкой умственного развития, при снижении памяти, внимания, умственной работоспособности, при неврозах и неврозоподобных и стрессовых состояниях, психоэмоциональном напряжении. Глицин применяют также при ишемическом мозговом инсульте и в качестве снотворного средства (за 20 мин до сна).

Гопантеновая кислота (Hopantenic acid; пантогам) — синтетическое соединение, в структуру которого включена ГАМК. Стимулирует анаболические процессы. Повышает умственную и физическую работоспособность, а также устойчивость к гипоксии. Оказывает нейрометаболическое, нейропротекторное, нейротрофическое, седативное, противосудорожное и анальгезирующее действия. Применяют гопантеновую кислоту внутрь 2—3 раза в сутки при атеросклерозе головного мозга, цереброваскулярной недостаточности, сенильной деменции, последствиях черепно-мозговых травм, замедленном умственном и речевом развитии, умственной отсталости и гиперкинезах у детей, энурезе. Кроме того, препарат назначают при эпилепсии, болезни Паркинсона, невралгии тройничного нерва.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Ethylmethylhydroxypyridine succinate; мексидол) — антигипоксант с ноотропными и анксиолитическими свойствами. Улучшает кровоснабжение головного мозга; сни-

жает агрегацию тромбоцитов; оказывает гиполипидемическое действие. Применяют препарат при острых нарушениях мозгового кровотока (вводят внутривенно капельно). Внутрь назначают при расстройствах памяти и интеллекта в пожилом возрасте, при неврозах и неврозоподобных состояниях.

Идебенон (Idebenone) — ноотропное средство, имеющее структурное сходство с коэнзимом Q_{10}. Улучшает кровоснабжение головного мозга, активирует в головном мозге синтез глюкозы и АТФ, замедляет перекисное окисление липидов и таким образом предупреждает повреждение клеточных мембран. Назначают идебенон внутрь при недостаточности мозгового кровообращения, ослаблении памяти, внимания, интеллекта.

23.1. Растительные ноотропные средства

Гинкго билоба (Ginkgo biloba; Гинкго двулопастный) — растение, экстракт из листьев которого (препараты Танакан, Билобил) назначают внутрь. Препараты Гинкго билоба оказывают ноотропное, психостимулирующее действие, улучшают внимание, память, мышление, обучаемость, обладают антигипоксическими свойствами, улучшают мозговое и периферическое кровообращения, оказывают антиагрегантное действие.

Механизм центрального действия препарата связывают с облегчением холинергической и норадренергической передачи в головном мозге. Снижение тонуса спазмированных сосудов объясняют ингибированием фосфодиэстеразы и повышением уровня цАМФ в гладких мышцах сосудов.

Применяют препараты Гинкго билоба при нарушениях памяти, рассеянности внимания и снижении интеллекта, в частности в пожилом возрасте, после инсульта, черепно-мозговой травмы. Кроме того, эти препараты назначают при диабетической ретинопатии, нарушениях кровообращения головного мозга, при синдроме Рейно.

II.3. Средства, влияющие на функции органов дыхания

Глава 24. Средства, влияющие на функции органов дыхания

24.1. Стимуляторы дыхания

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови углекислоты. При повышении уровня углекислоты происходит прямая активация дыхательного центра; кроме того, дыхательный центр активируется CO_2 рефлекторно за счет стимуляции хеморецепторов каротидных клубочков.

Существуют лекарственные вещества, возбуждающие дыхательный центр. Одни из них (аналептики) стимулируют дыхательный центр непосредственно, другие — рефлекторно. При этом дыхание становится чаще, увеличивается объем дыхательных движений.

Аналептики

Аналептики *(с. 156)* — **бемегрид** (Bemegride), **никетамид** (Nikethamide; кордиамин), **камфора** (Camphora), **кофеин** (Caffeine; Coffeinum) — оказывают на дыхательный центр прямое стимулирующее действие. Эти препараты ослабляют угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств и средств для наркоза.

Аналептики вводят внутривенно или внутримышечно для восстановления полноценного дыхания при легких отравлениях снотворными средствами, для ускорения выхода из наркоза в послеоперационном периоде.

При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими ЦНС, аналептики противопоказаны, так как не восстанавливают дыхание и в то же время повышают потребность тканей мозга в кислороде.

Рефлекторные стимуляторы дыхания

N-холиномиметики *(с. 73)* — **лобелин** (Lobeline) и **цитизин** (Cytisine) — стимулируют дыхательный центр рефлекторно. Их рефлекторное действие связано со стимуляцией N_N-холинорецепторов каротидных клубочков.

Лобелин и цитизин неэффективны при угнетении дыхания снотворными средствами или средствами для наркоза, так как снотворные средства и средства для наркоза блокируют пути рефлекторной стимуляции дыхательного центра и таким образом нарушают его рефлекторную возбудимость.

Лобелин и цитизин могут стимулировать дыхание при асфиксии новорожденных, при отравлении угарным газом. Раствор лобелина или цититон (0,15% раствор цитизина) вводят внутривенно; действие быстрое и кратковременное (несколько минут).

В качестве стимулятора дыхания при ингаляционном введении может быть эффективен **карбоген** — смесь 5—7% CO_2 и 95—93% кислорода.

24.2. Противокашлевые средства

Кашель — сложный рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение рецепторов верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов. Рефлекс осуществляется при участии кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге. При механическом или химическом раздражении рецепторов дыхательных путей возбуждение по афферентным волокнам вагуса поступает в ядра солитарного тракта (дорзальная часть продолговатого мозга) и через вставочные нейроны передается на кашлевой центр и экспираторные нейроны.

Противокашлевые средства делят на вещества центрального и периферического действия.

Противокашлевые средства центрального действия

К противокашлевым средствам центрального действия относят вещества из группы опиоидов (наркотические анальгетики) — кодеин, дигидрокодеин, этилморфин, морфин и др. *(с. 141)*, а также препараты центрального ненаркотического действия — глауцин, бутамират. Эти препараты угнетают кашлевой центр.

Кодеин (Codeine) — алкалоид опия фенантренового ряда. По химической структуре — метилморфин. По сравнению с морфином примерно в 10 раз менее эффективен как анальгетик. В то же время высокоэффективен как противокашлевое средство (уменьшает кашель в субанальгетических дозах). Назначают кодеин внутрь в таблетках, сиропе, порошках для ослабления непродуктивного кашля. Кодеин снижает бронхиальную секрецию, активность мерцательного эпителия бронхов и в связи с этим может вызывать задержку выделения мокроты. Может вызывать констипацию, лекарственную зависимость. В больших дозах угнетает дыхательный центр.

Дигидрокодеин (Dihydrocodeine) назначают внутрь в качестве противокашлевого и обезболивающего средства. Длительность действия — 12 ч.

Этилморфина гидрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum; дионин) применяют внутрь в качестве противокашлевого средства при хронических бронхитах, туберкулезе легких.

Морфин (Morphine) применяют в основном как анальгетик. Однако морфин может быть использован и в качестве эффективного противокашлевого средства. При применении морфина возможно развитие лекарственной зависимости, угнетение дыхательного центра.

Глауцин (Glaucine; глаувент) оказывает угнетающее действие на кашлевой центр, но в отличие от опиоидов не угнетает дыхательный центр, не вызывает сонливости, лекарственную зависимость, не снижает моторику кишечника. Препарат назначают внутрь 3—4 раза в сутки при сильном мучительном кашле, который может сопровождать заболевания легких, дыхательных путей (трахеиты, бронхиты и др.).

Бутамират (Butamirate; синекод) — противокашлевое средство центрального действия (снижает возбудимость кашлевого центра). Уменьшает раздражение слизистой оболочки бронхов (оказывает противовоспалительное действие). Обладает также бронхолитическими свойствами. Назначают бутамират для уменьшения кашля внутрь в растворе (капли) или в виде сиропа.

Противокашлевые средства периферического действия

Преноксдиазин (Prenoxdiazine; либексин) при назначении внутрь снижает чувствительность рецепторов дыхательных путей, действуя таким образом на периферическое звено кашлевого рефлекса. Преноксдиазин не оказывает существенного влияния на ЦНС. Назначают преноксдиазин при кашле внутрь в таблетках 3—4 раза в день. Не рекомендуют назначать при кашле с обильной мокротой в связи с тем, что, уменьшая кашель, преноксдиазин может задерживать отделение мокроты. При кашле с трудноотделяемой мокротой преноксдиазин сочетают с назначением отхаркивающих средств.

Леводропропизин (Levodropropizine) — противокашлевое средство периферического действия. Снижает высвобождение гистамина и нейропептидов (в частности, субстанции Р), стимулирующих чувствительные нервные окончания в бронхах. Оказывает бронхорасширяющее действие. Назначают внутрь в каплях или в сиропе. Длительность действия — 6 ч.

24.3. Отхаркивающие средства

При кашле с очень вязкой, трудноотделяемой мокротой назначают лекарственные препараты, которые уменьшают вязкость мокроты и облегчают ее отделение. Такие препараты получили название отхаркивающих средств.

По механизму действия эти средства делят на:
- отхаркивающие средства рефлекторного действия;
- отхаркивающие средства прямого действия.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия

Отхаркивающие средства рефлекторного действия назначаются внутрь, раздражают рецепторы желудка и вызывают рефлекторные изменения в бронхах *(рис. 39)*:

1) стимулируют секрецию бронхиальных желез (при этом мокрота становится менее вязкой);
2) повышают активность мерцательного эпителия бронхов (движения ресничек эпителия способствуют удалению мокроты).

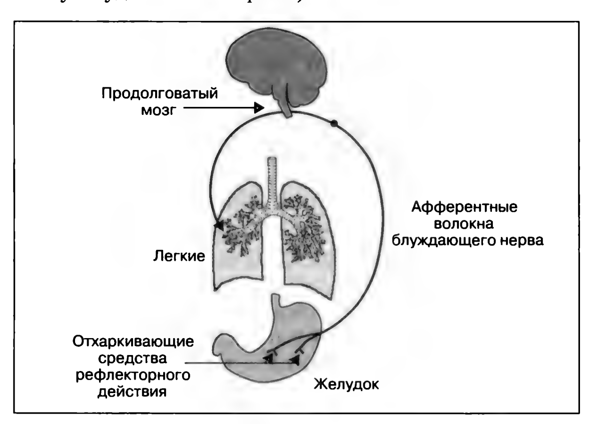


Рис. 39. Действие отхаркивающих средств рефлекторного типа

В высоких дозах отхаркивающие средства рефлекторного действия могут вызывать рвотный рефлекс.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в медицинской практике применяют настой травы термопсиса, экстракты термопсиса сухой и жидкий, настой корня ипекакуаны *(см. ниже)*.

Отхаркивающие средства прямого действия

К отхаркивающим средствам прямого действия относятся йодиды — **калия йодид** (Potassium iodide) и **натрия йодид** (Sodium iodide). При назначении внутрь йодиды выделяются бронхиальными железами и при этом стимулируют секрецию желез и уменьшают вязкость мокроты.

В качестве отхаркивающего средства калия йодид назначают внутрь в виде 1—3% растворов.

Йодиды накапливаются в слюнных железах и стимулируют их секрецию. Поэтому калия йодид в виде 0,5—2% растворов назначают внутрь при ксеростомии (сухость во рту), связанной с недостатком секреции слюнных желез.

24.4. Муколитические средства

Муколитические средства действуют непосредственно на мокроту, делают ее менее вязкой и таким образом способствуют более легкому ее отделению.

Ацетилцистеин (Acetylcystein; мукобене) содержит сульфгидрильные группы, которые способствуют расщеплению дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты. В связи с этим снижается вязкость мокроты, увеличивается ее объем, облегчается ее выделение. Ацетилцистеин повышает синтез глутатиона, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действия.

Применяют препарат при воспалительных заболеваниях дыхательных путей (хронические бронхиты, трахеобронхиты, пневмонии, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма) с вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Назначают ацетилцистеин внутрь или ингаляционно 2—3 раза в день (продолжительность действия 2—4 ч). В тяжелых случаях ацетилцистеин вводят внутримышечно или внутривенно. В связи со способностью ацетилцистеина активировать синтез глутатиона препарат используют как антидот при отравлениях парацетамолом *(с. 150)*.

Карбоцистеин (Carbocisteine; мукодин) — производное цистеина. В дыхательных путях повышает образование слизи с низкой вязкостью. Уменьшает вязкость мокроты, улучшает ее отделение. Снижает вязкость слизистого секрета в придаточных пазухах носа, среднем ухе. Назначают карбоцистеин внутрь в капсулах или в виде сиропа при бронхитах, бронхиальной астме, бронхоэктазах с трудноотделяемой мокротой, а также при воспалительных заболеваниях среднего уха и придаточных полостей носа.

Месна (Mesna) — меркаптоэтанолсульфоновая кислота (соединение, содержащее SH-группы). Снижает вязкость мокроты и отделяемого придаточных пазух носа, наружного слухового прохода. Применяют в виде раствора для ингаляций или интратрахеального введения при обструктивном бронхите, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, а также для введения в гайморову полость или в виде аэрозоля (интраназально) при гайморите, ринитах с трудноотделяемым секретом.

Внутривенно раствор месны вводят для уменьшения токсического действия противоопухолевых алкилирующих препаратов (циклофосфамид, ифосфамид) на мочевой пузырь *(с. 476)*.

В качестве муколитических средств при большом количестве вязкой мокроты (бронхоэктатическая болезнь) применяют **препараты протеолитических ферментов — трипсин** (Trypsin), **химотрипсин** (Chymotrypsin), **дезоксирибонуклеазу** (Desoxyribonuclease).

В частности, ингаляционно применяется рекомбинантный препарат дезоксирибонуклеазы — **дорназа альфа** (Dornase alfa). Снижает вязкость секрета бронхиальных желез. Применяют для облегчения отхождения мокроты при хронических неспецифических заболеваниях легких.

24.5. Средства, обладающие муколитическими и отхаркивающими свойствами

Бромгексин (Bromhexine) вызывает деполимеризацию мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты и таким образом снижает вязкость мокроты. Стимулирует секреторные клетки слизистой облочки бронхов и таким образом оказывает прямое отхаркивающее действие. Назначают бромгексин внутрь в таблетках или растворах, а также вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно при бронхитах с трудноотделяемой мокротой, при бронхоэктазах.

Амброксол (Ambroxol; амбробене) — активный метаболит бромгексина; муколитическое и прямое отхаркивающее средство. Стимулирует образование ферментов, которые расщепляют связи между мукополисахаридами мокроты. Стимулирует серозные клетки слизистой оболочки бронхов и образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости. Повышает активность движений ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов и таким образом способствует удалению мокроты.

Назначают амброксол внутрь в таблетках, сиропе или растворе при бронхитах, бронхоэктатической болезни, пневмониях, бронхиальной астме с затрудненным отхождением мокроты. Действие развивается через 30 мин и сохраняется в зависимости от дозы 6—12 ч. Кроме того, препарат применяют ингаляционно, а также вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Гвайфенезин (Guaifenesin; туссин) — муколитическое и прямое отхаркивающее средство. Уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, снижает ее вязкость. Повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи и облегчает эвакуацию мокроты из дыхательных путей. Назначают гвайфенезин внутрь при трахеите, хроническом бронхите, бронхиальной астме с трудноотделяемой мокротой.

Растительные отхаркивающие средства

Термопсиса ланцетного трава (herba Thermopsidis lanceolata; трава мышатника) содержит алкалоиды (цитизин, метилцитизин, пахикарпин, анагирин, термопсин, термопсидин), сапонины, эфирное масло. Действующие начала травы термопсиса оказывают рефлекторное отхаркивающее, а в больших дозах — рвотное действие.

Настой травы термопсиса, экстракты термопсиса сухой (в таблетках) и жидкий при назначении внутрь раздражают рецепторы желудка и вызывают рефлекторные изменения в бронхах:

1) стимулируют секрецию бронхиальных желез (при этом мокрота становится менее вязкой);
2) повышают активность мерцательного эпителия бронхов (движения ресничек эпителия способствуют удалению мокроты);
3) стимулируют сокращения гладких мышц бронхиол, что также способствует удалению мокроты из дыхательных путей.

В высоких дозах препараты термопсиса могут вызывать рвотный рефлекс.

Ипекакуаны корень (radix Ipecacuanae) содержит эметин, раздражающий рецепторы желудка. Настой корня ипекакуаны сходен по свойствам и применению с настоем травы термопсиса. В США экстракт ипекакуаны используют как рвотное средство при отравлениях в детской практике.

Солодки корни (radices Liquorice; radix Glycyrrhizae; лакричный корень) содержат глицирризин, ликвиритозид, глицирризиновую кислоту, карбеноксолон.

Глицирризин повышает секрецию бронхиальных желез и активность мерцательного эпителия дыхательных путей. Ликвиритозид оказывает спазмолитическое действие, глицирризиновая кислота — противовоспалительное действие.

Карбеноксолон стимулирует продукцию простагландинов E и I_2 и в связи с этим действует как гастропротектор; обладает также минералокортикоидными свойствами.

Применяют настой, экстракты, сироп солодки в качестве отхаркивающих средств при заболеваниях верхних дыхательных путей и легких. Кроме того, препараты корней солодки применяют при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни Аддисона.

Багульника болотного побеги (cornus Ledi palustris) содержат гликозид арбутин и эфирное масло, компоненты которого (ледол, палюстрол) при применении внутрь выделяются через слизистую оболочку бронхов и оказывают умеренное раздражающее действие, увеличивая секрецию бронхиальных желез и активность мерцательного эпителия. Кроме того, препараты багульника оказывают миотропное бронхолитическое, противовоспалительное и противомикробное действия.

Назначают внутрь настой побегов багульника болотного 1:20 в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических воспалительных заболеваниях бронхов.

Тимьяна (чабреца) трава (herba Thymi serpylli; богородская трава — herba Serpylli) содержит тимол, борнеол, пинен и другие компоненты эфирного масла, которые оказывают отхаркивающее, муколитическое, бронхолитическое, бактерицидное, фунгицидное действия, уменьшают отек и воспаление бронхов, повышают активность иммунной системы, а также оказывают седативное и анальгетическое действия, повышают секрецию пищеварительных желез.

Назначают внутрь жидкий экстракт (препарат Туссамаг) или настой травы тимьяна 1:20 при острых и хронических инфекционных заболеваниях дыхательных путей с трудноотделяемой мокротой, а также при воспалительных заболеваниях ротовой полости (стоматиты, гингивиты), хронических гастритах с пониженной секрецией желудочного сока, энтероколитах. Препарат экстракта тимьяна Бронхикум в виде пастилок применяют сублингвально при кашле. Препараты тимьяна назначают внутрь как болеутоляющие средства при радикулитах, невритах, при альгодисменорее, наружно — при ушибах, дерматитах.

Масло тимьяна (oleum Thymi) применяют ингаляционно при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, а также как раздражающее и болеутоляющее средство в растираниях при невритах, радикулитах, миалгиях, артралгиях.

Пертуссин (Pertussin) — экстракт из травы тимьяна (чабреца) в сочетании с калия бромидом. Назначают внутрь в качестве отхаркивающего средства.

Алтея корни (radices Althaeae) содержат аспарагин, бетаин, пектиновые вещества, слизь. Препараты корней алтея оказывают отхаркивающее, противовоспалительное, обволакивающее действия. Применяют настой, экстракт сухой, сироп алтея при заболеваниях органов дыхания (ларингиты, трахеиты, бронхиты), а также при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Мукалтин (Mucaltinum) — таблетки, содержащие смесь полисахаридов из алтея лекарственного. Назначают внутрь в качестве отхаркивающего средства по 1—2 таблетки перед едой.

Аниса обыкновенного плоды (fructus Anisi vulgaris) содержат эфирное масло, которое при назначении внутрь выделяется бронхиальными железами и оказывает прямое отхаркивающее действие, повышает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей; обладает также противовоспалительными, противомикробными и дезодорирующими свойствами. Настой плодов аниса 1:20 назначают внутрь при трахеитах, бронхитах, кашле с затрудненным отхождением мокроты, бронхиальной астме.

Аниса масло (Anis oil; Oleum Anisi; анисовое масло) применяют внутрь в каплях (2—3 капли) по тем же показаниям.

Капли нашатырно-анисовые (Liquor ammonii anisatus; «капли датского короля») содержат масло анисовое и раствор аммиака. Назначают чаще всего в детской практике внутрь в каплях в качестве отхаркивающего средства при бронхитах.

Девясила корневища с корнями (rhizomata cum radicibus Inulae) содержат сапонины, эфирные масла. Отвар корневища с корнями девясила при назначении внутрь оказывает отхаркивающее и муколитическое действия. Обладает также жаропонижающими свойствами (увеличивает потоотделение), противовоспалительными, бактерицидными, фунгицидными, спазмолитическими, желчегонными и гастропротекторными свойствами (стимулирует секрецию слизи, нейтрализует избыток хлористоводородной кислоты).

Назначают отвар корневищ с корнями девясила внутрь при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания с изнурительным кашлем и густой мокротой, а также при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при холециститах.

Мать-и-мачехи листья (folia Farfarae) содержат гликозид туссилягин, инулин, эфирное масло, дубильные вещества. Настой листьев мать-и-мачехи 1:40—1:20 при приеме внутрь уменьшает вязкость мокроты, активирует реснички эпителия бронхов, оказывает противовоспалительное действие. Назначают настой листьев мать-и-мачехи при заболеваниях верхних дыхательных путей (ларингиты, трахеиты, хронические бронхиты, бронхиальная астма).

Местно в виде компрессов и примочек препарат применяют при ранах, язвах, фурункулезе.

Синюхи корневища с корнями (rhizomata cum radicibus Polemonii) содержат сапонины. Настой или отвар корневища с корнями синюхи 6—200 мл назначают внутрь в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических бронхитах. Препараты синюхи применяют также при язвенной болезни желудка.

Подорожника большого листья (folia Plantaginis majoris) содержат полисахариды, гликозид ринантин, каротин, витамин С, дубильные вещества. Настой листьев подорожника 1:20 оказывает отхаркивающее, муколитическое, противокашлевое действие. Назначают внутрь при бронхитах. Кроме того, применяют в качестве горечи.

Фенхеля плоды (fructus Foeniculi; волошский или аптечный укроп) содержат вещества, обладающие муколитическими и спазмолитическими свойствами.

Применяют настой плодов фенхеля или **масло фенхелевое** (oleum Foeniculi) внутрь при бронхитах с трудноотделяемой мокротой. Кроме того, препараты фенхеля оказывают седативное, карминативное (ветрогонное), желчегонное и диуретическое действия и применяются при метеоризме, спазмах желудочно-кишечного тракта.

Укропа пахучего плоды (fructus Anethi graveoleum) содержат вещества, сходные с действующими началами фенхеля. Назначают настой плодов укропа внутрь в качестве отхаркивающего и карминативного средства.

Душицы трава (herba Origanum vulgare) содержит эфирные масла, в состав которых входит тимол, а также флавоноиды, дубильные вещества. Препараты травы душицы обладают отхаркивающими, седативными свойствами; стимулируют секрецию желудочного сока и перистальтику кишечника; оказывают желчегонное и диуретическое действия. Назначают внутрь настой 1:20, настойку или экстракт душицы при хронических бронхитах, атонии кишечника.

Фиалки трава (herba Violae) содержит гликозиды, флавоноиды (рутин, кверцетин), витамин С, сапонины. Применяют настой травы фиалки 1:20 внутрь в качестве отхаркивающего средства.

Эвкалипта листья (folia Eucalypti viminalis) содержат 0,8—1% эфирного масла, дубильные вещества. Действующие начала листьев эвкалипта (цинеол, миртенол, пинены и др.) стимулируют рецепторы слизистых оболочек, обладают противовоспалительной и антисептической (противобактериальной, противовирусной, противогрибковой, противопротозойной) активностью. При назначении внутрь препараты листьев эвкалипта оказывают отхаркивающее, муколитическое, бронхолитическое действия.

Настой, отвар или эвкалиптовое масло (oleum Eucalypti) назначают для полосканий при стоматитах, тонзиллитах, фарингитах, ларингитах и для ингаляций (эвкалиптовое масло) при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Настой листьев эвкалипта применяют в качестве горечи. Местно препараты эвкалипта применяют для лечения ран (примочки, промывания), а также при воспалительных заболеваниях женских половых органов.

Росянки трава (herba Droserae longifoliae) содержит вещества, которые обладают отхаркивающими, муколитическими, бронхолитическими, противомикробными и диуретическими свойствами. Настой травы росянки применяют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей с сухим кашлем, а также при пиелонефритах, циститах.

В качестве отхаркивающих средств применяют также **отвар корней истода** (radices Polygalae), **настой почек сосны** (turiones Pini).

24.6. Средства, применяемые при бронхиальной астме

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание бронхов, которое приводит к разрушению эпителия нижних дыхательных путей и гиперчувствительности бронхов.

При бронхиальной астме в секрете бронхиальных желез накапливаются эозинофилы, которые выделяют вещества, разрушающие эпителий (главный основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильный нейротоксин, цистеиниловые лейкотриены, протеазы, вызывающие повреждение и десквамацию эпителия). При повреждении эпителия обнажаются окончания афферентных чувствительных С-волокон, повышается чувствительность бронхов.

Кроме того, усиливается секреция слизи, развивается гипертрофия гладких мышц бронхов, увеличивается отложение коллагена в субэпителиальном слое.

Характерными проявлениями бронхиальной астмы являются кашель, свистящее дыхание, укорочение дыхания, периодические приступы удушья (экспираторная одышка), вызываемые спазмом бронхов. Спазм бронхов вызывают лейкотриены C_4, D_4, E_4 (цистеиниловые лейкотриены), фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

В развитии бронхиальной астмы могут существенную роль играть аутоиммунные и аллергические процессы. Повышается экспрессия Т-хелперов-2 (Th2), которые продуцируют интерлейкин-4 (IL-4), стимулирующий дифференциацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, пролиферацию тучных клеток, экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии для эозинофилов. Увеличивается экспрессия IL-5, который стимулирует хемотаксис и активность эозинофилов.

Плазматические клетки (плазмоциты) выделяют иммуноглобулины Е (IgE), которые при взаимодействии с антигеном на поверхности тучных клеток способствуют выделению из тучных клеток гистамина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов C_4, D_4, E_4.

Лейкотриены C_4, D_4, E_4 вызывают бронхоспазм, повышают проницаемость сосудов, увеличивают секрецию бронхиальной слизи, повышают чувствительность нервных окончаний бронхов (рефлекторное возбуждение бронхоконстрикторного влияния вагуса), увеличивают депонирование коллагена в субэпителии.

Для купирования приступов бронхиальной астмы применяют:

1) средства, стимулирующие β_2-адренорецепторы;
2) М-холиноблокаторы;
3) препараты теофиллина.

Средства, стимулирующие β_2- адренорецепторы

Из препаратов, стимулирующих β_2-адренорецепторы, применяют β_2-адреномиметики, адреналин (эпинефрин), а также эфедрин, который относится к симпатомиметикам.

Для купирования приступов бронхиальной астмы ингаляционно применяют **β_2-адреномиметики короткого действия** — сальбутамол, фенотерол, гексопреналин. Действие этих препаратов после ингаляции наступает через 3—5 мин, максимальный эффект через — 30—60 мин, длительность действия — 4—6 ч.

Сальбутамол (Salbutamol; вентолин) при бронхиальной астме применяют ингаляционно для купирования приступов.

Сальбутамол:

1) устраняет бронхоспазм (максимальный эффект через 30 мин);
2) снижает выделение медиаторов воспаления (лейкотриены, гистамин и др.) из тучных клеток.

Однако при этом гиперреактивность дыхательных путей не уменьшается.

С профилактической целью в течение непродолжительного времени сальбутамол применяют ингаляционно 3—4 раза в день. Длительное систематическое применение сальбутамола ухудшает состояние больных бронхиальной астмой.

Сальбутамол можно назначать внутрь 3—4 раза в день, под кожу, внутримышечно или внутривенно.

В акушерской практике сальбутамол применяют в качестве токолитика (для предупреждения преждевременных родов).

Побочные эффекты сальбутамола связаны со стимуляцией β_2-адренорецепторов (и отчасти β_1-адренорецепторов) центральной нервной системы, сердца, кровеносных сосудов, скелетных мышц. При применении сальбутамола возможны:

- повышенная возбудимость, беспокойство, напряженность, бессонница, головная боль;
- тахикардия;
- снижение диастолического давления и повышение систолического давления;
- тремор, связанный с возбуждением β_2-адренорецепторов скелетных мышц (наиболее выражен тремор кистей рук);
- сухость во рту.

Сходны с сальбутамолом по свойствам и применению **фенотерол** (Fenoterol; беротек) и **гексопреналин** (Hexoprenaline). Сальбутамол, фенотерол можно назначать внутрь, однако в этом случае бронхорасширяющее действие препаратов слабее, а системные побочные эффекты выражены в большей степени.

При остром приступе бронхиальной астмы иногда применяют адреналин или эфедрин.

Адреналин (Adrenaline; эпинефрин, Epinephrine) — α-, β-адреномиметик *(с. 100)*. Для купирования приступов бронхиальной астмы адреналин вводят под кожу (при подкожном введении адреналин действует 1—2 ч, мало влияя на артериальное давление).

Эфедрин (Ephedrine) — симпатомиметик *(с. 103)*. Для купирования приступов бронхиальной астмы эфедрин вводят под кожу.

Кроме того, эфедрин применяют при артериальной гипотензии, поллинозе, аллергическом рините, крапивнице, сывороточной болезни, нарколепсии (патологическая сонливость), энурезе.

Побочные эффекты эфедрина:

- тахикардия, аритмии;
- тревожность, беспокойство, возбуждение;
- сухость во рту;
- задержка мочеиспускания.

М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы оказывают бронхорасширяющее действие в связи с блокадой стимулирующего влияния блуждающих нервов на гладкие мышцы бронхов. В качестве бронхорасши-

ряющих веществ ингаляционно применяют М-холиноблокаторы, которые плохо всасываются через слизистую оболочку бронхов и не оказывают существенного системного действия — ипратропия бромид, тиотропия бромид.

Ипратропия бромид (Ipratropium bromide; атровент) — неизбирательный блокатор М-холинорецепторов; четвертичное аммониевое соединение (в отличие от третичного амина атропина мало всасывается через слизистую оболочку бронхов и не оказывает существенного системного действия). Бронхорасширяющее действие ипратропия выражено в меньшей степени, чем действие сальбутамола. Поэтому при бронхиальной астме ипратропий используют при невозможности использовать β_2-адреномиметики. Чаще ипратропий применяют при ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких).

Применяют ипратропий ингаляционно в виде раствора через небулайзер или в виде дозированного аэрозоля. Действие развивается через 10—15 мин; максимальный эффект достигается через 30 мин; длительность действия — 4—6 ч (для профилактики приступов применяют 3—4 раза в день).

Побочные эффекты ипратропия:

- сухость во рту;
- повышение вязкости мокроты.

Ингаляционно в виде аэрозоля применяют комбинированный препарат фенотерола и ипратропия — **беродуал Н**.

Тиотропия бромид (Tiotropium bromide; спирива) преимущественно блокирует M_3-холинорецепторы. По сравнению с ипратропием тиотропия бромид более эффективен, действует около 24 ч, применяется ингаляционно в виде порошка с помощью ингалятора «Хандихалер» 1 раз в сутки.

Побочные эффекты тиотропия:

- сухость во рту;
- кашель;
- тахикардия;
- задержка мочеиспускания.

Препараты теофиллина

Теофиллин (Theophylline) относится к диметилксантинам. Сходен по свойствам с кофеином (триметилксантин), оказывает более выраженное спазмолитическое действие.

Теофиллин:

1) расслабляет гладкие мышцы бронхов, кровеносных сосудов мозга, сердца, легких и других органов, гладкие мышцы кишечника, желчевыводящих путей;
2) стимулирует сокращения сердца (увеличивает силу и частоту сокращений);
3) оказывает диуретическое действие (расширяет сосуды почечных клубочков и увеличивает фильтрацию, нарушает реабсорбцию фильтрата в почечных канальцах);
4) стимулирует центральную нервную систему; активирует дыхательный центр, повышает его чувствительность к углекислоте;
5) повышает сократимость скелетных мышц;
6) снижает сократимость миометрия;
7) уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Механизм бронхорасширяющего действия теофиллина:

1) ингибирование фосфодиэстераз I—III в гладких мышцах бронхов (увеличение уровня цАМФ и цГМФ, активация протеинкиназы, фосфорилирование и снижение активности киназы легких цепей миозина, фосфорилирование и снижение активности фосфоламбана, уменьшение ингибирующего влияния фосфоламбана на Ca^{2+}-АТФазу саркоплазматического ретикулума, активация Ca^{2+}-АТФазы и снижение уровня цитоплазматического Ca^{2+});
2) блок аденозиновых A_1-рецепторов в гладких мышцах бронхов (при стимуляции этих рецепторов ингибируется аденилатциклаза; снижается уровень цАМФ; при блокаде A_1-рецепторов уровень цАМФ повышается);
3) ингибирование фосфодиэстеразы в тучных клетках; при повышении уровня цАМФ снижается секреция гистамина и лейкотриенов из тучных клеток.

Теофиллин плохо растворим в воде. Препарат назначают внутрь в таблетках 2 раза в день.

Побочные эффекты теофиллина:

- тахикардия, аритмии;
- головная боль;
- беспокойство, бессонница, возбуждение;
- тремор;
- увеличение диуреза;
- снижение артериального давления.

В больших дозах теофиллин может вызывать судороги.

При добавлении к теофиллину этилендиамина растворимость комбинированного препарата в воде превышает растворимость теофиллина в 20 раз.

Аминофиллин (Aminophylline; эуфиллин) — смесь 80% теофиллина и 20% этилендиамина. Назначают внутрь или ректально 3—4 раза в день, а для купирования тяжелых приступов бронхиальной астмы вводят внутривенно медленно или капельно (внутримышечно аминофиллин не применяют из-за выраженного раздражающего действия). Аминофиллин применяют также при нарушениях мозгового кровообращения.

Побочные эффекты аминофиллина:

- возбуждение;
- нарушения сна;
- сердцебиение;
- аритмии.

При внутривенном введении возможны боли в области сердца, снижение артериального давления.

Доксофиллин (Doxofylline; ансимар) сходен по свойствам и применению с теофиллином. Назначают внутрь или внутривенно при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите.

Для систематической профилактики приступов бронхиальной астмы назначают:

1) β_2-адреномиметики длительного действия;
2) стабилизаторы мембран тучных клеток;
3) блокаторы рецепторов цистеиниловых лейкотриенов;
4) глюкокортикоиды;

5) препараты теофиллина;
6) М-холиноблокаторы.

β_2-Адреномиметики длительного действия

β_2-Адреномиметики длительного действия — **кленбутерол** (Clenbuterol), **салметерол** (Salmeterol; серевент), **формотерол** (Formoterol; форадил). При ингаляционном их применении действие наступает через 15—20 мин (не пригодны для купирования приступов) и продолжается около 12 ч. Применяют ингаляционно 2 раза в сутки для профилактики приступов бронхиальной астмы.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Недокромил (Nedocromil; тайлед) и **кромоглициевая кислота** (Cromoglicic acid; кромолин натрий, интал) препятствуют дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления, в том числе гистамина и лейкотриенов C_4, D_4, E_4. Кроме того, эти вещества снижают гиперчувствительность бронхов, уменьшают рефлекторные реакции на раздражение дыхательных путей.

Применяют эти препараты ингаляционно 2—4 раза в сутки только для профилактики приступов бронхиальной астмы (неэффективны для купирования приступов бронхиальной астмы).

Кетотифен (Ketotifen; задитен) стабилизирует мембраны тучных клеток и блокирует H_1-рецепторы. Назначают кетотифен внутрь 2 раза в день при бронхиальной астме, аллергическом бронхите, конъюнктивите, рините.

Блокаторы рецепторов цистеиниловых лейкотриенов

Лейкотриены C_4, D_4, E_4 синтезируются тучными клетками и эозинофилами. Лейкотриены в 100 раз активнее гистамина по бронхоконстрикторному действию. Увеличивают секрецию бронхиальной слизи, повышают проницаемость сосудов.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов — зафирлукаст и монтелукаст — препятствуют воспалительному и бронхоконстрикторному действиям цистеиниловых лейкотриенов, уменьшают бронхоспазм, связанный с физической нагрузкой (астма физических усилий) или с применением аспирина (аспириновая астма). Эти препараты применяют внутрь для систематической профилактики приступов бронхиальной астмы.

Зафирлукаст (Zafirlucast; аколат) назначают внутрь 2 раза в сутки для профилактики приступов бронхиальной астмы. Побочные эффекты:

- головная боль;
- фарингит;
- ринит;
- гастрит.

Монтелукаст (Montelucast; сингуляр) назначают внутрь 1 раз в сутки на ночь. Побочные эффекты:

- головная боль;

- тошнота;
- боли в животе;
- гриппоподобный синдром;
- фарингит;
- синусит.

Глюкокортикоиды

При бронхиальной астме бронхорасширяющие препараты действуют как симптоматические средства — не замедляют развития заболевания. Так как бронхиальная астма — воспалительное заболевание, патогенетическое действие оказывают глюкокортикоиды (стероидные противовоспалительные средства).

Глюкокортикоиды:

- не обладают бронхорасширяющими свойствами, но уменьшают воспалительный компонент бронхиальной астмы;
- снижают содержание в эпителии бронхов и в субэпителиальной ткани количество тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов;
- ингибируют фосфолипазу A_2 и уменьшают образование лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов (ФАТ);
- препятствуют проникновению эозинофилов в просвет бронхов и уменьшают выделение эозинофилами веществ, поражающих эпителий бронхов, снижают гиперреактивность дыхательных путей.

При систематическом применении глюкокортикоиды снижают частоту приступов бронхиальной астмы, уменьшают риск возникновения астматического статуса.

Для систематического лечения бронхиальной астмы глюкокортикоиды назначают ингаляционно. При астматическом статусе глюкокортикоиды вводят внутривенно.

Чтобы уменьшить системные побочные эффекты, ингаляционно назначают глюкокортикоиды, которые плохо всасываются в бронхах — **флутиказон** (Fluticasone; фликсотид), **беклометазон** (Beclometasone; бекотид), **будезонид** (Budesonide; пульмикорт). Препараты применяют в виде дозированных аэрозолей для ингаляции 2 раза в сутки.

Побочные эффекты глюкокортикоидов, применяемых ингаляционно:

- охриплость голоса;
- кандидоз ротовой полости.

Нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен и др.) при бронхиальной астме могут ухудшить состояние больных, так как ингибируют циклооксигеназу, в связи с чем активируется липоксигеназный путь превращений арахидоновой кислоты и увеличивается образование лейкотриенов. У 3—5% больных бронхиальной астмой ацетилсалициловая кислота или ибупрофен быстро (через 30—40 мин) вызывают приступ бронхиальной астмы (аспириновая астма).

Для блокирования липоксигеназного пути был предложен ингибитор 5-липоксигеназы — зилеутон (Zileuton). Препарат обладает бронхорасширяющими и противовоспалительными свойствами, однако гепатотоксичен и в настоящее время не применяется.

Препараты теофиллина. М-холиноблокаторы

Для профилактики приступов бронхиальной астмы применяют **теофиллин** (Theophylline) или **аминофиллин** (Aminophylline; эуфиллин) в таблетках, а также М-холиноблокаторы — **ипратропия бромид** (Ipratropium bromide; атровент), **тиотропия бромид** (Tiotropium bromide; спирива).

Другие средства, применяемые при бронхиальной астме

Фенспирид (Fenspiride; эреспал) оказывает бронхорасширяющее (миотропное спазмолитическое), противоаллергическое и противовоспалительное действия — блокирует гистаминовые H_1-рецепторы, уменьшает продукцию фактора некроза опухолей альфа (TNF-α).

Применяют фенспирид в виде таблеток и сиропа для назначения внутрь при бронхиальной астме, бронхитах, ринофарингитах, ларингитах, синуситах, отитах.

II.4. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Глава 25. Средства, применяемые при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность — ослабление сокращений сердца, уменьшение фракции сердечного выброса, которое ведет к ухудшению кровоснабжения органов и тканей и нарушению их функций.

При сердечной недостаточности сердце не в состоянии перекачивать всю кровь, которая к нему поступает. Это ведет к снижению способности к физической нагрузке, застою крови в легких и периферических тканях, одышке, развитию отеков.

Различают четыре стадии сердечной недостаточности:

- I — асимптоматическая (фракция выброса >45%; в норме — 70%);
- II — компенсированная (фракция выброса 35—45%);
- III — декомпенсированная (фракция выброса 25—35%);
- IV — рефрактерная (фракция выброса < 25%).

Причинами развития сердечной недостаточности могут быть коронарная недостаточность (70%), поражения миокарда (кардиомиопатия, миокардиты), чрезмерная нагрузка на сердце (при клапанных пороках сердца, гипертонической болезни).

Различают острую и хроническую сердечную недостаточность. Острая сердечная недостаточность — тяжелое нарушение кровообращения с возможным отеком легких, которое требует

быстрого терапевтического вмешательства. Хроническая сердечная недостаточность может продолжаться годами, периодически проявляясь признаками острой недостаточности.

При сердечной недостаточности возникает ряд реакций, направленных на поддержание достаточной перфузии органов и тканей. В качестве реакции на снижение сердечного выброса:

1) повышается активность симпатической нервной системы (выброс норадреналина в сердце увеличивается в 10—12 раз) — повышаются частота сокращений сердца, тонус артериальных сосудов;
2) увеличивается секреция ренина, что ведет к образованию ангиотензина II.

Ангиотензин II:

1) вызывает сужение артериальных сосудов (прямое действие на ангиотензиновые рецепторы сосудов);
2) стимулирует симпатическую нервную систему (в частности, действует на адренергические нервные окончания и увеличивает выделение норадреналина);
3) стимулирует продукцию альдостерона, что ведет к задержке в организме Na^+ и воды, увеличению объема плазмы крови; альдостерон увеличивает выведение K^+ и Mg^{2+}; в связи с этим может способствовать возникновению желудочковых аритмий; при чрезмерном действии альдостерон стимулирует развитие фибробластов в миокарде и способствует развитию интерстициального фиброза миокарда (ремоделирование миокарда).

При сердечной недостаточности повышается продукция антидиуретического гормона, что дополнительно способствует задержке жидкости и увеличению объема плазмы крови.

При сердечной недостаточности повышается выработка эндотелина-1, который вызывает сужение почечных сосудов, снижение фильтрации в почечных клубочках и увеличение продукции ренина.

В начале заболевания указанные реакции поддерживают нормальное артериальное давление и достаточное кровоснабжение мозга, сердца, периферических органов и тканей. Однако эти же реакции увеличивают нагрузку на недостаточное сердце.

Повышение внутрижелудочкового давления, повышение тонуса артерий и вен вызывают функциональные и структурные изменения миокарда и кровеносных сосудов, обозначаемые термином «ремоделирование». Развивается гипертрофия миокарда, увеличивается объем камер сердца, гипертрофируется мышечный слой артериальных сосудов. Структурные изменения миокарда ведут к ускорению апоптоза кардиомиоцитов. Ремоделированию способствует и непосредственное чрезмерное действие норадреналина и ангиотензина II на миокард.

Для уменьшения сердечной недостаточности следует:

1) снижать чрезмерную активность симпатической нервной системы и системы ренин—ангиотензин II—альдостерон;
2) повышать сократимость миокарда;
3) препятствовать ремоделированию и патологическому апоптозу кардиомиоцитов.

При сердечной недостаточности применяют:

1) **средства, уменьшающие чрезмерную нагрузку на сердце,** — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых AT_1-рецепторов, миотропные сосудорасширяющие вещества, диуретики, препараты натрийуретических пептидов, β-адреноблокаторы;

2) **средства, увеличивающие сократительную активность миокарда (кардиотонические средства),** — сердечные гликозиды, средства, стимулирующие β-адренорецепторы, средства, повышающие чувствительность тропонина С к ионам Ca^{2+};
3) **средства, замедляющие процессы ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности,** — β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ.

25.1. Средства, уменьшающие нагрузку на сердце

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Для систематического лечения хронической сердечной недостаточности в первую очередь применяют ингибиторы АПФ — **каптоприл** (Captopril), **эналаприл** (Enalapril), **лизиноприл** (Lisinopril) и др. *(с. 255)*. Эти препараты блокируют образование ангиотензина II и в связи с этим расширяют артериальные и венозные сосуды, снижают артериальное и венозное давление (уменьшают пост- и преднагрузку на сердце). Уменьшается стимулирующее влияние ангиотензина II на симпатическую нервную систему и продукцию альдостерона.

При снижении продукции альдостерона уменьшается задержка Na^+ и воды, уменьшается объем плазмы крови, и таким образом также снижается нагрузка на сердце. При длительном применении ингибиторов АПФ происходит ускользание альдостерона — активируются другие пути его образования. Поэтому ингибиторы АПФ рекомендуют комбинировать с блокаторами альдостероновых рецепторов, в частности с эплереноном.

Снижение чрезмерной нагрузки на сердце способствует повышению сократимости сердца и уменьшению явлений сердечной недостаточности. При применении ингибиторов АПФ замедляются процессы ремоделирования сердца и кровеносных сосудов.

Ингибиторы АПФ повышают уровень брадикинина, в связи с чем могут вызывать сухой кашель, крапивницу, ангионевротический отек.

Блокаторы ангиотензиновых AT_1-рецепторов

В случае невозможности применять ингибиторы АПФ больным с хронической сердечной недостаточностью назначают блокаторы ангиотензиновых AT_1-рецепторов — **кандесартан** (Candesartan), **лозартан** (Losartan), **валсартан** (Valsartan) *(с. 257)*. Эти препараты менее эффективны при сердечной недостаточности, но в отличие от ингибиторов АПФ практически не вызывают сухой кашель; при их применении реже бывает ангионевротический отек.

Миотропные сосудорасширяющие вещества

Миотропные сосудорасширяющие вещества, расширяя кровеносные сосуды, снижают давление крови; таким образом уменьшают нагрузку на сердце. При этом снижается объем камер сердца, замедляется ремоделирование миокарда, сократимость миокарда повышается, увеличивается сердечный выброс.

При острой сердечной недостаточности внутривенно (капельно) вводят высокоэффективные сосудорасширяющие средства — **нитропруссид натрия** (Sodium nitroprusside), **нитроглицерин** (Nitroglycerine).

Нитропруссид натрия *(с. 247)* в равной степени расширяет артерии и вены, снижает артериальное и венозное давление. Нитроглицерин *(с. 247)* в большей степени расширяет венозные и в меньшей степени артериальные сосуды (уменьшает в большей степени преднагрузку на сердце).

При хронической сердечной недостаточности применяют **изосорбида динитрат** (Isosorbide dinitrate; нередко в сочетании с гидралазином), **изосорбида мононитрат** (Isosorbide mononitrate), сходные по действию с нитроглицерином *(с. 231)*.

Диуретики

Диуретики, применяемые при сердечной недостаточности, — **гидрохлоротиазид** (Hydrochlorothiazide), **хлорталидон** (Chlortalidone), **фуросемид** (Furosemide) и др. *(с. 266)* — увеличивают выведение из организма Na^+ и воды, вследствие чего:

1) уменьшается объем внеклеточной жидкости (уменьшаются отеки);
2) уменьшается объем плазмы крови (снижается нагрузка на сердце).

К недостаткам диуретиков относится активация системы ренин-ангиотензин, изменения электролитного баланса.

Спиронолактон (Spironolactone; *с. 269*) — слабый диуретик, но по механизму действия является антагонистом альдостерона; в связи с этим эффективен при хронической сердечной недостаточности. Однако помимо альдостероновых рецепторов спиронолактон блокирует рецепторы андрогенов и может вызывать импотенцию, гинекомастию.

Эплеренон (Eplerenone) — более избирательный блокатор альдостероновых рецепторов; практически не влияет на рецепторы андрогенов. Эплеренон замедляет ремоделирование сердца и кровеносных сосудов (снижает патологическое образование коллагена в миокарде и кровеносных сосудах).

Препараты натрийуретических пептидов

Незиритид (Nesiritide) — рекомбинантный препарат натрийуретического пептида типа B (BNP), который выделяется в желудочках сердца. Снижает реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах; таким образом увеличивает натрийурез. Увеличивает скорость клубочковой фильтрации (расширяет афферентные артериолы и суживает эфферентные артериолы почечных клубочков). Расслабляет гладкие мышцы сосудов и снижает артериальное давление. Таким образом, при применении незиритида уменьшается нагрузка на сердце.

Применяют незиритид при декомпенсированной сердечной недостаточности. По сравнению с добутамином и допамином менее опасен в плане аритмий. Побочный эффект — артериальная гипотензия.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы традиционно считали средствами, противопоказанными при сердечной недостаточности, так как эти вещества ослабляют сокращения сердца. Однако оказалось, что при умеренной хронической сердечной недостаточности систематическое применение β_1-

адреноблокаторов (метопролол, бисопролол) вначале вызывает некоторое снижение, а затем увеличение фракции выброса левого желудочка.

β-Адреноблокаторы устраняют чрезмерное стимулирующее влияние на сердце симпатической иннервации, уменьшают тахикардию, которая обычно сопутствует сердечной недостаточности; сокращения сердца становятся более редкими, но более продуктивными; уменьшается стимулирующее влияние симпатической иннервации на секрецию ренина.

При систематическом применении β_1-адреноблокаторов увеличивается количество β_1-адренорецепторов в миокарде (при сердечной недостаточности количество β_1-адренорецепторов снижено); повышается сократимость сердца.

Систематическое применение β_1-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности улучшает состояние больных и снижает их смертность. Это связано не только с уменьшением чрезмерных влияний симпатической нервной системы на сердце, но и с антиангинальным и противоаритмическим действиями β_1-адреноблокаторов.

При хронической сердечной недостаточности β_1-адреноблокаторы применяют в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Карведилол (Carvedilol; дилатренд), у которого β-адреноблокирующие свойства сочетаются с сосудорасширяющим (блокада α_1-адренорецепторов), антиоксидантным и антипролиферативным действиями (препятствует ремоделированию), особенно пригоден для лечения хронической сердечной недостаточности. Назначают карведилол внутрь 1 раз в сутки. При хронической сердечной недостаточности препарат улучшает состояние больных и снижает смертность в большей степени по сравнению с метопрололом.

25.2. Кардиотонические средства

Кардиотоническими средствами называют вещества, которые усиливают сокращения сердца.

В норме при возбуждении кардиомиоцитов происходит деполяризация клеточной мембраны кардиомиоцитов и открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы клеточной мембраны. Ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму кардиомиоцита и выполняют триггерную роль: увеличивают выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Ионы Ca^{2+} стимулируют рианодиновые рецепторы мембраны саркоплазматического ретикулума. Рианодиновые рецепторы представляют собой Ca^{2+}-каналы, через которые ионы Ca^{2+} выходят из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. При стимуляции рианодиновых рецепторов увеличивается выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; повышается уровень Ca^{2+} в цитоплазме. Ионы Ca^{2+} связывают тропонин С (входит в состав тормозного комплекса тропонин—тропомиозин); таким образом устраняют тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина. Взаимодействие актина и миозина ведет к сокращению кардиомиоцита.

Кардиотоническими свойствами обладают:

1) сердечные гликозиды;
2) β_1-адреномиметики;
3) сенситизаторы Ca^{2+};
4) кардиотонические средства из других групп.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — вещества растительного происхождения. Выделены из наперстянки, строфанта (африканская лиана), ландыша, горицвета весеннего и ряда других растений.

В настоящее время наиболее употребителен препарат гликозида наперстянки шерстистой — дигоксин. Реже используют ланатозид С (целанид; предшественник дигоксина), дигитоксин (гликозид наперстянки пурпуровой), уабаин (строфантин; содержит гликозиды строфанта) и коргликон (содержит гликозиды ландыша), адонизид (новогаленов препарат горицвета весеннего).

Сердечные гликозиды, действуя на сердце:

1) усиливают сокращения;
2) урежают сокращения (особенно при тахикардии);
3) затрудняют атриовентрикулярную проводимость;
4) повышают автоматизм волокон Пуркинье.

Усиление сокращений миокарда (положительное инотропное действие) связано с тем, что сердечные гликозиды ингибируют Na^+/K^+-АТФазу кардиомиоцитов (конкурируют с ионами K^+ за места связывания Na^+/K^+-АТФазы).

Na^+/K^+-АТФаза — Mg^{2+}-зависимый тиоловый фермент (содержит SH-группы) клеточной мембраны кардиомиоцитов; способствует транспорту ионов Na^+ из клетки и ионов K^+ в клетку. При действии сердечных гликозидов в связи с ингибированием Na^+/K^+-АТФазы содержание ионов Na^+ в кардиомиоцитах повышается, а содержание ионов K^+ снижается.

В клеточной мембране кардиомиоцитов действует Na^+/Ca^{2+}-обменник (3 иона Na^+ входят в клетку, 1 ион Ca^{2+} выходит из клетки). Повышение содержания в клетке ионов Na^+ препятствует входу ионов Na^+ и выходу из клетки ионов Ca^{2+}. Уровень ионов Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов незначительно повышается. При этом открываются Ca^{2+}-каналы мембраны саркоплазматического ретикулума, и значительное количество ионов Ca^{2+} выходит из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму кардиомиоцитов. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С, который входит в состав тормозного комплекса тропонин-тропомиозин. В результате уменьшается тормозное влияние этого комплекса на взаимодействие актина и миозина, сокращения сердца усиливаются.

Урежение сокращений сердца (отрицательное хронотропное действие) связано с тем, что при действии сердечных гликозидов повышается тормозное влияние вагуса на сердце. Под влиянием сердечных гликозидов сокращения сердца усиливаются и делаются более быстрыми. При этом раздражаются окончания афферентных волокон вагуса, возбуждение поступает в центры вагуса и по эфферентным волокнам вагуса возвращается к сердцу — возникает вагусный кардио—кардиальный рефлекс. Тормозное влияние вагуса на автоматизм синоатриального узла проявляется урежением сокращений сердца.

Затруднение атриовентрикулярной проводимости (отрицательное дромотропное действие) также связывают с повышением тонуса вагуса, который оказывает тормозное влияние на атриовентрикулярный узел. Сердечные гликозиды могут оказывать и прямое угнетающее влияние на атриовентрикулярную проводимость.

Повышение автоматизма волокон Пуркинье объясняют снижением концентрации K^+ в цитоплазме волокон Пуркинье.

Диастолическая деполяризация (фаза 4 потенциала действия) волокна Пуркинье обусловлена входом Na^+, но протекает медленно в связи с выходом из клетки K^+ *(с. 209)*. При снижении концентрации K^+ в цитоплазме диастолическая деполяризация быстрее достигает порогового уровня — волокна Пуркинье приобретают способность генерировать более частые импульсы.

При сердечной недостаточности сердечные гликозиды усиливают сокращения сердца и уменьшают частоту сокращений (устраняют тахикардию, удлиняют время диастолы). Ударный и минутный выбросы сердца при этом увеличиваются; улучшается кровоснабжение органов и тканей, устраняются отеки.

Препараты сердечных гликозидов различаются по способам введения, активности, скорости и длительности действия.

Дигоксин (Digoxin) — препарат гликозида того же названия, выделенного из наперстянки шерстистой (Digitalis lanata). Основной препарат из группы сердечных гликозидов, применяемый в практической медицине. При назначении внутрь дигоксин действует через 1—2 ч; максимум действия — через 5—8 ч; общая продолжительность действия — 2—4 дня ($t_{1/2}$ — 39 ч). В экстренных случаях возможно внутривенное введение дигоксина в растворе глюкозы (внутримышечное введение не используют из-за раздражающего действия).

Дигоксин применяют в основном при хронической сердечной недостаточности, особенно в тех случаях, когда хроническая сердечная недостаточность сопровождается мерцательной аритмией предсердий. При тахиаритмической форме мерцательной аритмии дигоксин нормализует сокращения желудочков в связи с угнетением атриовентрикулярной проводимости *(с. 222)*.

Ланатозид С (Lanatosid C; целанид) — гликозид наперстянки шерстистой, из которого образуется дигоксин (предшественник дигоксина). Действует несколько быстрее и слабее дигоксина. Назначают внутрь и вводят внутривенно.

Дигитоксин (Digitoxin) — гликозид наперстянки пурпуровой. Отличается медленным и длительным действием ($t_{1/2}$ — 160 ч). Препарат назначают внутрь при хронической сердечной недостаточности. При повторном систематическом назначении дигитоксина возможна его материальная кумуляция.

Строфантин (Strophanthin; уабаин) — препарат гликозидов строфанта, а также **коргликон** (Corglyconum) — препарат гликозидов ландыша — превосходят по активности препараты наперстянки, действуют быстрее и менее продолжительно. Иногда их применяют при острой сердечной недостаточности — вводят внутривенно медленно (в течение нескольких минут) в растворе глюкозы (при назначении внутрь неэффективны).

Адонизид (Adonisidum) — новогаленов препарат горицвета весеннего (Adonis vernalis). Назначают внутрь в каплях при хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии предсердий.

Побочное действие сердечных гликозидов:

1) кардиальные симптомы:
   а) желудочковые экстрасистолы;
   б) затруднение атриовентрикулярной проводимости;
2) экстракардиальные симптомы:
   а) нарушения зрения (расплывчатое видение, фотофобия, желто-зеленый ареол вокруг видимых предметов);

б) анорексия, тошнота, рвота (возбуждение хеморецепторов триггер-зоны рвотного центра);
в) диарея, боли в животе (активация вагуса, прямое стимулирующее действие на желудочно-кишечный тракт).

Токсическое действие сердечных гликозидов проявляется относительно часто, так как терапевтическая широта препаратов мала.

При передозировке сердечных гликозидов возникают **желудочковые экстрасистолы** — одиночные, парные, групповые. Наиболее тяжелая форма аритмий, которую могут вызывать сердечные гликозиды, — **фибрилляция желудочков**.

Аритмогенное действие сердечных гликозидов объясняют развитием деполяризации сразу после окончания потенциала действия кардиомиоцитов (задержанная постдеполяризация), которая связана с повышением уровня Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов. При этом активируется Na^+/Ca^{2+}-обменник: увеличивается выход Ca^{2+} из клетки и вход Na^+ в клетку, что способствует преждевременной деполяризации.

Сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость и в больших дозах могут вызывать **атриовентрикулярный блок.** Полный атриовентрикулярный блок, вызванный сердечными гликозидами, характеризуется довольно высокой частотой сокращений желудочков сердца — около 60 уд/мин. Это связано со способностью сердечных гликозидов повышать автоматизм волокон Пуркинье (в других случаях при полном атриовентрикулярном блоке желудочки сокращаются с частотой 30 уд/мин).

При передозировке сердечных гликозидов возможны также нарушения цветового зрения, беспокойство, дезориентация, психотические реакции (бред, галлюцинации).

Токсические эффекты сердечных гликозидов более выражены на фоне гипокалиемии и гипомагниемии, а также при повышении уровня кальция.

Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют препараты калия (ионы K^+ препятствуют связыванию гликозидов с Na^+/K^+-АТФазой) и магния (Na^+/K^+-АТФаза — Mg^{2+}-зависимый фермент).

Раствор **калия хлорида** вводят внутривенно. **Калия и магния аспарагинат** (Potassium and magnesium aspartate; панангин, аспаркам) назначают внутрь или внутривенно.

Кроме того, внутривенно вводят **динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты** (Na_2ЭДТА; динатрия эдетат, трилон Б), которая связывает ионы Ca^{2+}.

Дигибинд (Digibind) — препарат очищенных фрагментов Fab антител антидигоксиновой сыворотки. Вводят внутривенно в изотоническом растворе в течение 30—60 мин (40 мг дигибинда инактивируют 0,6 мг дигоксина или дигитоксина).

β_1-адреномиметики

β_1-адреномиметики применяют только при острой сердечной недостаточности в течение не более чем несколько дней. Длительное применение β_1-адреномиметиков ухудшает состояние больных и увеличивает их смертность.

Из веществ, стимулирующих β_1-адренорецепторы, при острой сердечной недостаточности применяют добутамин, допамин.

Добутамин (Dobutamine) — β_1-адреномиметик. При стимуляции β_1-адренорецепторов активируется аденилатциклаза, которая способствует образованию цАМФ. Под влиянием цАМФ активируется протеинкиназа А, и происходит фосфорилирование Ca^{2+}-каналов в мембране кардиомиоцитов. Поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты усиливает сокращения последних. Добутамин усиливает и в меньшей степени учащает сокращения сердца.

Применяют добутамин при острой сердечной недостаточности и при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Вводят внутривенно (капельно) ($t_{1/2}$ — около 3 мин).

Побочные эффекты добутамина:

- тахикардия, сердцебиение;
- экстрасистолы;
- обострение стенокардии;
- быстрое развитие привыкания (тахифилаксия).

Допамин (Dopamine) — препарат дофамина, который помимо стимуляции дофаминовых рецепторов обладает адреномиметическими свойствами. Стимулируя β_1-адренорецепторы, допамин увеличивает сердечный выброс. Действуя на дофаминовые D_1-рецепторы, допамин расширяет периферические сосуды, в частности сосуды почек.

При более высоких дозах проявляется α-адреномиметическое действие допамина: кровеносные сосуды суживаются, нагрузка на сердце увеличивается, сердечная недостаточность усугубляется.

Допамин — препарат выбора при кардиогенном шоке.

Кардиогенный шок (при инфаркте миокарда может быть в 5—10% случаев) проявляется резким снижением сердечного выброса, падением артериального давления, снижением кровоснабжения почек и нарушением их функции (олигурия, анурия). Допамин не только увеличивает работу сердца, но и за счет расширения почечных сосудов улучшает кровоснабжение почек. Препарат вводят внутривенно (капельно) ($t_{1/2}$ — около 2 мин).

В качестве кардиотоника допамин применяют и при острой сердечной недостаточности, инфекционно-токсическом шоке, операциях на сердце.

Побочные эффекты допамина:

- тошнота, рвота;
- головная боль, тремор;
- тахикардия, экстрасистолы;
- беспокойство;
- обострение стенокардии.

В низких дозах допамин снижает артериальное давление (действие на дофаминовые D_1-рецепторы сосудов), при высоких дозах — повышает (сужение периферических сосудов в связи с активацией α-адренорецепторов). При попадании раствора допамина под кожу возможен некроз. Противопоказан допамин при тахиаритмиях, феохромоцитоме.

Сенситизаторы Ca^{2+}

В мышечных волокнах сердца комплекс тропонин-тропомизин оказывает тормозное влияние на взаимодействия актина и миозина и, соответственно, препятствует сокращению кардио-

миоцитов. Ионы Ca^{2+} связывают тропонин С (один из элементов тропонин-тропомиозина) и устраняют тормозное влияние тропонин-тропомиозина. Таким образом, взаимодействие ионов Ca^{2+} с тропонином С способствуют сокращению кардиомиоцитов.

Левосимендан (Levosimendan) повышает чувствительность тропонина С к Ca^{2+}; в связи с этим усиливает сокращения сердца. В высоких концентрациях левосимендан ингибирует фосфодиэстеразу III, которая в миокарде переводит активный цАМФ в неактивный АМФ. Замедление инактивации цАМФ способствует кардиотоническому действию левосимендана.

Левосимендан оказывает миотропное сосудорасширяющее действие, что также может быть полезным при сердечной недостаточности (снижение нагрузки на сердце). Левосимендан расширяет коронарные сосуды. Применяют левосимендан (вводят внутривенно капельно; $t_{1/2}$ — 0,6—1,4 ч) при острой левожелудочковой недостаточности.

Побочные эффекты левосимендана:

- головная боль, головокружение;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия, аритмии;
- тошнота, рвота.

Кардиотонические средства из других групп

Таурин (Taurine; дибикор) — естественный продукт обмена серосодержащих аминокислот — цистеина, цистеамина, метионина. Оказывает мембранопротекторное действие. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда. Улучшает микроциркуляцию и метаболизм в тканях глаза. При сахарном диабете снижает уровень сахара в крови.

Назначают таурин внутрь при хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете. В виде глазных капель таурин (препарат Тауфон) применяют при дистрофических изменениях сетчатки глаз, роговицы, при открытоугольной глаукоме.

Милринон (Milrinone) — ингибитор фосфодиэстеразы III. При ингибировании фосфодиэстеразы III (основной тип фосфодиэстеразы в сердце) замедляется инактивация цАМФ и увеличивается его стимулирующее влияние на протеинкиназу А с последующим кардиотоническим эффектом. Однако в связи с аритмогенным действием милринон в настоящее время практически не используют.

Растительные кардиотонические средства

Горицвета весеннего трава (herba Adonidis vernalis) содержит сердечные гликозиды. Настой травы горицвета весеннего применяют при легких формах сердечной недостаточности.

Боярышника плоды и цветки (fructus et flores Crataegi) содержат флавоноиды, гиперозид, холин, дубильные вещества, фитостерины, тритерпеновые кислоты (олеановая, урсуловая, кратеговая; улучшают мозговое и коронарное кровообращение, повышают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам).

Препараты боярышника обладают умеренными кардиотоническими и противоаритмическими свойствами. Настойка, жидкий экстракт боярышника повышают сократимость и снижают возбудимость миокарда, устраняют спазмы сосудов, улучшают коронарное и мозговое кровообращение.

Применяют препараты боярышника при функциональных нарушениях сокращений сердца, ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии. Эффективны при ангионеврозах.

Глава 26. Противоаритмические средства

Противоаритмические средства — лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма (аритмиях) сокращений сердца: экстрасистолии, тахиаритмиях (синусовая тахикардия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, трепетание), брадиаритмиях и блокадах сердца.

Экстрасистолия (эктопические сокращения) — появление экстрасистол, то есть добавочных (внеочередных) сокращений миокарда предсердий или желудочков (предсердные или желудочковые экстрасистолы).

Экстрасистолы могут быть связаны с:

1) повышением автоматизма;
2) нарушением проводимости кардиомиоцитов.

Автоматизмом (способность самостоятельно генерировать импульсы) обладают клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов, волокна Пуркинье (конечные разветвления ножек пучка Гиса в желудочках сердца). Мышечные волокна сердца (волокна рабочего миокарда) в норме автоматизмом не обладают (могут приобретать автоматизм при патологии).

Наиболее высокий автоматизм у клеток синоатриального узла: они генерируют 60—90 импульсов в минуту. Клетки атриовентрикулярного узла генерируют 50—60 импульсов в минуту, а волокна Пуркинье — 30—40 импульсов в минуту. Доминирует автоматизм синоатриального узла; атриовентрикулярный узел и волокна Пуркинье функционируют в режиме проводников.

Однако если повышается автоматизм, например, волокон Пуркинье и они получают способность генерировать 50—60 импульсов в минуту, то дополнительно к импульсам, поступающим из синоатриального узла, появляются добавочные импульсы, которые вызывают добавочные сокращения — желудочковые экстрасистолы, связанные с повышением автоматизма.

При желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма, применяют β-адреноблокаторы.

При нарушениях проводимости кардиомиоцитов экстрасистолы могут возникать по типу reentry *(с. 211)*.

Синусовая тахикардия — сокращения сердца с частотой 100—150 уд/мин. При синусовой тахикардии применяют β-адреноблокаторы, верапамил.

Пароксизмальная тахикардия — приступы частых (160—250 уд/мин) сокращений сердца. Пароксизмальная тахикардия может быть желудочковой (вентрикулярной) и наджелудочковой (суправентрикулярной).

Для купирования наджелудочковой пароксизмальной тахикардии внутривенно вводят аденозин или верапамил. При желудочковой тахиаритмии внутривенно вводят лидокаин или прокаинамид.

Аритмия torsade de pointes («скручивание пиков»; тахикардия типа «пируэт») — двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия (периодические изменения направления зубцов QRS). Возникает при удлинении интервала QT на электрокардиограмме. Связана с замедлением реполяризации и возникновением ранней постдеполяризации (до окончания 3 фазы). Возможен переход в фибрилляцию желудочков. Препаратом выбора при этой аритмии считают магния сульфат (внутривенное введение).

Фибрилляция (мерцательная аритмия) — беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон сердца с частотой 450—600 в мин. Связана с циркуляцией возбуждения по многим замкнутым цепям, образованным кардиомицитами.

Отдел сердца, в котором возникает фибрилляция, практически не функционирует, поэтому фибрилляция желудочков равнозначна остановке сердца. В этом случае для прекращения фибрилляции и восстановления синусового ритма сокращений желудочков (кардиоверсия) применяют дефибриллятор, позволяющий подавать на сердце очень короткие импульсы (несколько миллисекунд) с энергией разряда 100—300 Дж (3—4 кВ).

При фибрилляции (мерцательная аритмия) предсердий желудочки могут сокращаться в нормальном ритме (нормосистолическая форма мерцательной аритмии) или часто (110—130 уд/мин), неритмично, с нарушением кровообращения (тахиаритмическая форма мерцательной аритмии). Различают постоянную и пароксизмальную (приступообразную) формы мерцательной аритмии.

При нормосистолической форме мерцательной аритмии предсердий, для того чтобы предотвратить образование тромбов в предсердиях, применяют антикоагулянты, а при невозможности их применения — антиагреганты (ацетилсалициловая кислота и др.).

Прекратить мерцательную аритмию предсердий (произвести конверсию мерцательной аритмии в синусовый ритм) можно с помощью дефибриллятора или применения противоаритмических средств, которые увеличивают эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов и таким образом прекращают патологическую циркуляцию импульсов. Для прекращения мерцательной аритмии предсердий (восстановления нормального синусового ритма сокращений предсердий) применяют амиодарон, соталол, ибутилид, дофетилид, а также прокаинамид, хинидин.

При тахиаритмической форме мерцательной аритмии прежде всего стремятся нормализовать сокращения желудочков. Для этого назначают препараты, затрудняющие атриовентрикулярную проводимость, — дигоксин, β-адреноблокаторы, верапамил. Эти препараты не устраняют мерцания предсердий, но, затрудняя атриовентрикулярную проводимость, уменьшают количество импульсов, которые поступают от предсердий к желудочкам, — сокращения желудочков урежаются (тахиаритмическая форма мерцания переводится в нормосистолическую форму).

Трепетание — частые (240—340 уд/мин), относительно синхронные сокращения. Трепетание желудочков сопровождается серьезными нарушениями кровообращения и требует срочного терапевтического вмешательства (применяют дефибриллятор или лекарственные средства, прекращающие трепетание).

При трепетании предсердий тактика лечения сходна с лечением мерцательной аритмии предсердий и зависит от того, в каком ритме сокращаются желудочки.

Блокады сердца — частичное или полное нарушение проведения по волокнам проводящей системы сердца. Чаще всего встречается атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый) блок, реже — синоатриальный блок, блок ножек пучка Гиса и др.

При полном атриовентрикулярном блоке желудочки начинают сокращаться в собственном, очень редком ритме (около 30 уд/мин), недостаточном для нормального кровообращения.

По применению противоаритмические средства можно разделить на:

1) средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии;
2) средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах сердца.

26.1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

Выделяют четыре основных класса противоаритмических средств:
- I — блокаторы натриевых каналов;
- II — β-адреноблокаторы;
- III — средства, увеличивающие длительность потенциала действия;
- IV — блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, в качестве противоаритмических средств применяют:
- препараты калия;
- сердечные гликозиды;
- аденозин;
- магния сульфат.

Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Блокаторы натриевых каналов делят на три подгруппы:
- IA — хинидин, прокаинамид, дизопирамид;
- IB — лидокаин, мексилетин, фенитоин;
- IC — пропафенон, лаппаконитин.

Основные различия между этими подгруппами указаны в *табл. 8*.

Таблица 8. Свойства подгрупп блокаторов натриевых каналов

Подгруппа	V_{max}[1]	Длительность потенциала действия
IA	↓↓	↑
IB	↓	↓
IC	↓↓↓	—

[1] Vmax — скорость быстрой деполяризации (фаза 0).

Препараты группы IA — хинидин, прокаинамид, дизопирамид.

Хинидин (Quinidine) — правовращающий изомер хинина (алкалоид коры хинного дерева; род Cinchona). Действуя на кардиомиоциты, хинидин блокирует Na^+-каналы, поэтому замедляет процессы деполяризации. Кроме того, хинидин блокирует K^+-каналы, поэтому замедляет реполяризацию.

Особенно подробно изучено действие хинидина на **волокна Пуркинье** желудочков сердца. В потенциале действия волокон Пуркинье различают следующие фазы *(рис. 40)*:
- фаза 0 — быстрая деполяризация (1–2 мсек);
- фаза 1 — ранняя реполяризация;

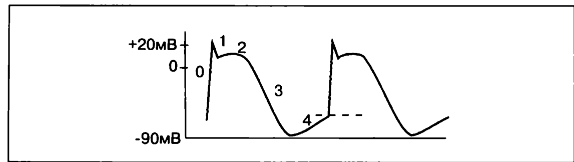


Рис. 40. Потенциалы действия волокна Пуркинье

Фаза 0 — быстрая деполяризация; фаза 1 — ранняя реполяризация; фаза 2 — плато; фаза 3 — поздняя реполяризация; фаза 4 — спонтанная медленная деполяризация (диастолическая деполяризация).

- фаза 2 — плато;
- фаза 3 — поздняя реполяризация;
- фаза 4 — спонтанная медленная деполяризация (диастолическая деполяризация); как только спонтанная медленная деполяризация достигает порогового уровня, генерируется новый потенциал действия; скорость достижения порогового уровня определяет частоту потенциалов, то есть автоматизм волокон Пуркинье.

Указанные фазы связаны с движением ионов через ионные каналы клеточной мембраны *(рис. 41)*:

- фаза 0 связана с быстрым входом ионов Na^+;
- фаза 1 связана с выходом ионов K^+;
- фаза 2 — выход ионов K^+, вход ионов Ca^{2+} и отчасти Na^+;
- фаза 3 — выход ионов K^+;
- фаза 4 — выход K^+ (убывает) и вход Na^+ (нарастает).

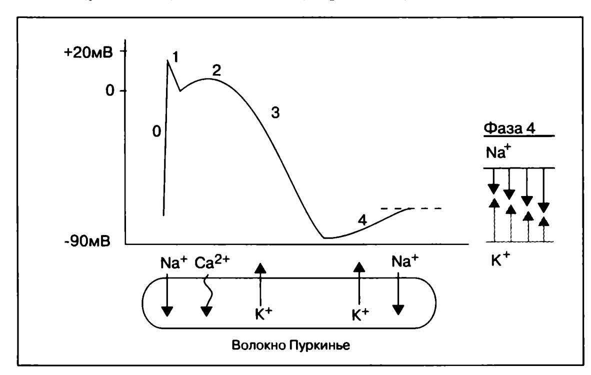


Рис. 41. Связь движения ионов и фаз потенциала действия волокна Пуркинье

Хинидин блокирует Na^+-каналы и замедляет быструю деполяризацию (фаза 0) и спонтанную медленную деполяризацию (фаза 4). Хинидин блокирует K^+-каналы и замедляет реполяризацию (фаза 3) *(рис. 42)*.

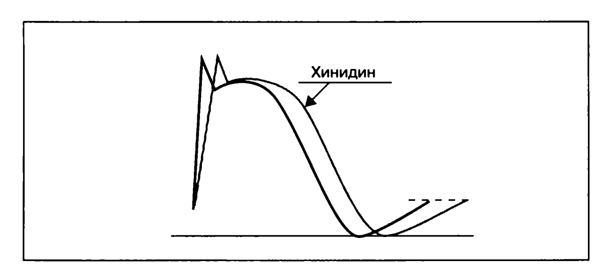


Рис. 42. Влияние хинидина на потенциал действия волокна Пуркинье

В связи с замедлением быстрой деполяризации хинидин снижает возбудимость и проводимость, а из-за замедления спонтанной медленной деполяризации снижает автоматизм волокон Пуркинье.

В связи с замедлением фазы 3 хинидин увеличивает длительность потенциала действия волокон Пуркинье.

В связи с увеличением длительности потенциала действия и снижением возбудимости хинидин увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП — период невозбудимости между двумя распространяющимися импульсами; рефрактерный период, по окончании которого достаточно сильное раздражение вызывает распространяющееся возбуждение) *(рис. 43, 44)*.

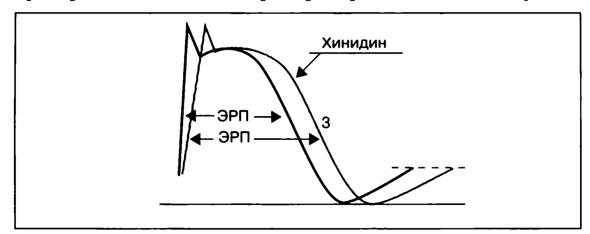


Рис. 43. Влияние хинидина на эффективный рефрактерный период волокна Пуркинье

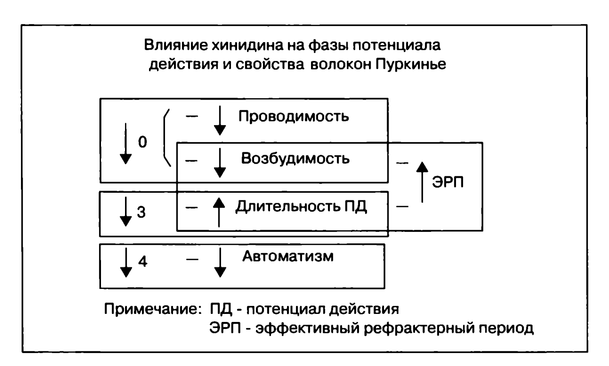


Рис. 44. Влияние хинидина на фазы потенциала действия и свойства волокон Пуркинье

↓ — замедление

Очевидно, что снижение возбудимости и автоматизма полезно при лечении тахиаритмий и экстрасистолии.

Снижение проводимости может быть полезным при аритмиях по типу reentry (повторный вход возбуждения), которые связаны с образованием однонаправленного блока *(рис. 45, 46)*.

Хинидин полностью блокирует проведение импульсов в области однонаправленного блока (переводит однонаправленный блок в полный блок) и прекращает повторный вход возбуждения *(рис. 47)*.

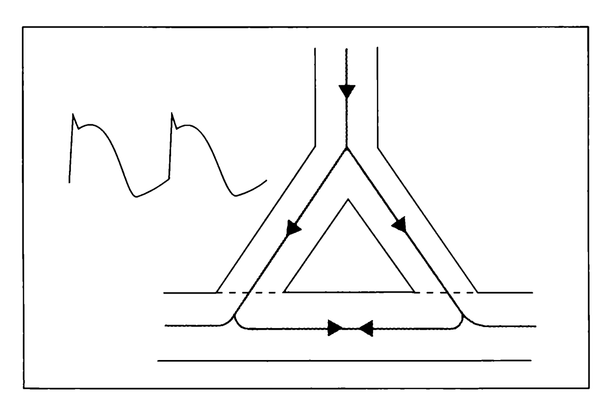


Рис. 45. Распространение потенциалов действия по разветвлениям волокон Пуркинье

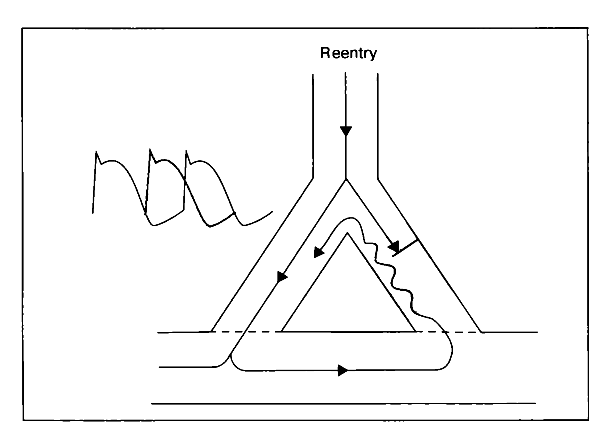


Рис. 46. Механизм возникновения аритмии по типу reentry

При однонаправленном блоке — антидромный повторный вход возбуждения (reentry) вызывает дополнительный потенциал.

Увеличение ЭРП может быть полезным при тахиаритмиях, связанных с циркуляцией возбуждения по замкнутым цепям кардиомиоцитов (например, при мерцательной аритмии); при увеличении ЭРП циркуляция возбуждения прекращается.

На клетки **синоатриального узла** хинидин оказывает слабое угнетающее действие, так как потенциал покоя в этих клетках значительно ниже, чем в волокнах Пуркинье *(табл. 9)*, и процессы деполяризации (фазы 0 и 4) связаны в основном со входом Ca^{2+} *(рис. 48)*.

Начало фазы 4 потенциала действия синоатриального узла связывают с Na^{+}-током (N_f-ток). Блокируя этот ток, хинидин может несколько снижать автоматизм синоатриального узла, по-

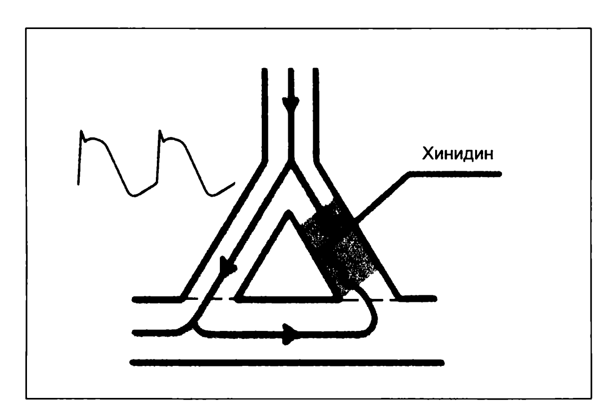


Рис. 47. Действие хинидина при аритмиях по типу reentry

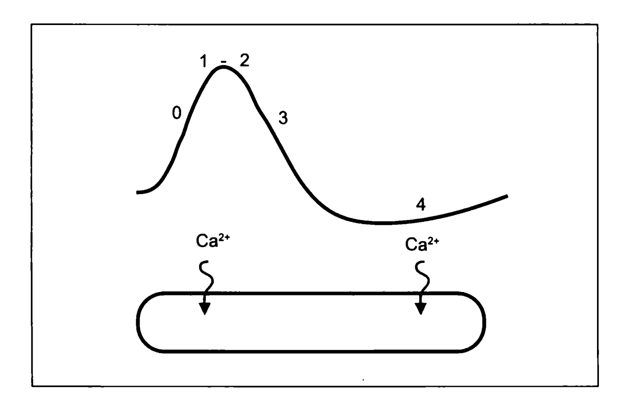


Рис. 48. Потенциал действия клетки синоатриального узла

Фазы 0 и 4 связаны со входам ионов Ca^{2+}.

Таблица 9. Электрофизиологические характеристики клеток проводящей системы сердца

Характеристики	Синусный узел	Атриовентрикулярный узел	Волокна Пуркинье
Потенциал покоя, мВ	От –50 до –60	От –60 до –70	От –90 до –95
Потенциал действия:			
Амплитуда, мВ	60—70	70—80	120
Длительность, мсек	100—300	100—300	300—500

этому у некоторых больных вызывает незначительную брадикардию. В то же время хинидин блокирует тормозное влияние блуждающего нерва на синоатриальный узел (ваголитическое действие), поэтому чаще вызывает незначительную тахикардию. Ваголитическое действие хинидина связано с его М-холиноблокирующими свойствами и, вероятно, со способностью хинидина уменьшать выделение ацетилхолина.

В волокнах **атриовентрикулярного узла** процессы деполяризации (фазы 0 и 4) обусловлены в основном входом Ca^{2+} и в меньшей степени — входом Na^{+} *(рис. 49)*. Хинидин замедляет фазы 0 и 4 потенциала действия и, соответственно, снижает проводимость и автоматизм волокон атриовентрикулярного узла. В то же время хинидин за счет ваголитического действия устраняет тормозное влияние вагуса на атриовентрикулярную проводимость. В результате в терапевтических дозах хинидин оказывает умеренное угнетающее влияние на атриовентрикулярную проводимость.

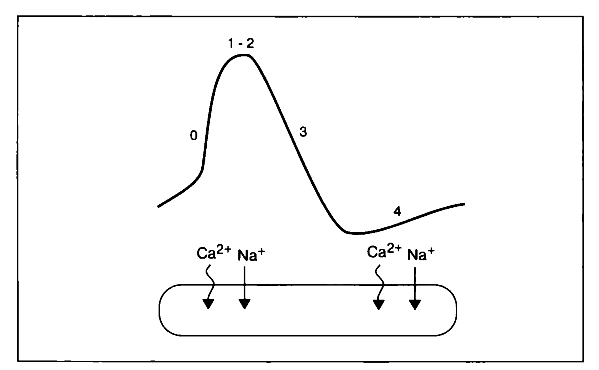


Рис. 49. Потенциал действия клетки атриовентрикулярного узла

Фазы 0 и 4 связаны со входом ионов Ca^{2+} и частично ионов Na^{+}.

В волокнах **рабочего миокарда желудочков** потенциалы действия сходны с потенциалами действия волокон Пуркинье *(рис. 50)* с той только разницей, что в них отсутствует фаза 4 (волокна рабочего миокарда в норме не обладают автоматизмом).

Сходны по форме, но значительно короче потенциалы действия **мышечных волокон предсердий**.

Действуя на мышечные волокна желудочков и предсердий, хинидин замедляет фазы 0 и 3 потенциалов действия; таким образом снижает возбудимость и увеличивает ЭРП волокон рабочего миокарда, что препятствует патологической циркуляции импульсов.

Хинидин ослабляет сокращения миокарда (отрицательное инотропное действие). Хинидин расширяет периферические кровеносные сосуды (α—адреноблокирующее действие). В связи с уменьшением сердечного выброса и снижением общего периферического сопротивления сосудов хинидин снижает артериальное давление.

Назначают хинидин внутрь при постоянной и пароксизмальной формах мерцательной аритмии предсердий, желудочковой и наджелудочковой пароксизмальной тахикардии, желудочковых и предсердных экстрасистолах.

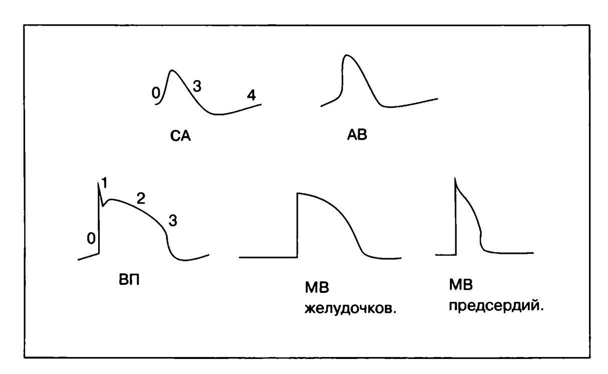


Рис. 50. Потенциалы действия кардиомиоцитов

СА — синоатриальный узел; АВ — атриовентрикулярный узел; ВП — волокна Пуркинье; МВ — мышечные волокна.

Побочные эффекты хинидина:

- снижение силы сокращений сердца;
- снижение артериального давления, головокружение, обморок;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- цинхонизм (звон в ушах, снижение слуха, головокружение, головная боль, нарушения зрения, дезориентация);
- тошнота, рвота, диарея;
- тромбоцитопения, гемолитическая анемия;
- аллергические реакции.

Хинидин, как и многие другие противоаритмические средства, у части больных (в среднем у 5%) может вызывать сердечные аритмии. Аритмогенное (проаритмическое) действие хинидина связывают с удлинением потенциала действия кардиомиоцитов (возможность ранней постдеполяризации, аритмии типа torsade de pointes), а также с угнетением проводимости волокон Пуркинье, образованием однонаправленного блока и возникновением аритмий по типу reentry.

Прокаинамид (Procainamide; новокаинамид) в отличие от хинидина меньше влияет на сократимость миокарда, не обладает α-адреноблокирующими свойствами. Назначают прокаинамид внутрь, а в экстренных случаях вводят внутривенно или внутримышечно, в основном при желудочковых, реже — при наджелудочковых тахиаритмиях (для прекращения трепетания или мерцания предсердий) и экстрасистолии.

Побочные эффекты прокаинамида:

- артериальная гипотензия (связана с ганглиоблокирующими свойствами прокаинамида);
- гиперемия лица, шеи;
- нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- тошнота, рвота;
- головная боль;
- бессонница.

При длительном применении прокаинамида возможны гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, развитие синдрома системной красной волчанки (начальные симптомы — кожные сыпи, артралгия).

Дизопирамид (Disopyramide; ритмилен) назначают внутрь. Эффективен при предсердных и особенно при желудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии. Из побочных эффектов выражены угнетающее влияние дизопирамида на сократимость миокарда и М-холиноблокирующее действие (мидриаз, нарушение ближнего видения, сухость во рту, констипация, затрудненное мочеиспускание). Противопоказан дизопирамид при глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атриовентрикулярном блоке II—III степеней.

Препараты группы IB — лидокаин, мексилетин, фенитоин — в отличие от препаратов группы IA меньше влияют на проводимость, не блокируют калиевые каналы (чистые блокаторы натриевых каналов), не увеличивают, а уменьшают длительность потенциала действия (соответственно, уменьшается ЭРП).

Лидокаин (Lidocaine; ксикаин) — местный анестетик *(с. 55)* и одновременно эффективное противоаритмическое средство. В связи с низкой биодоступностью препарат неэффективен при назначении внутрь. Вводят лидокаин внутривенно. Действие лидокаина кратковременно ($t_{1/2}$ — 1,8 часа), поэтому обычно растворы лидокаина вводят внутривенно капельно.

В волокнах Пуркинье лидокаин замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0) в меньшей степени, чем хинидин. Лидокаин замедляет диастолическую деполяризацию (фаза 4).

В отличие от препаратов подгруппы IA лидокаин не увеличивает, а уменьшает длительность потенциала действия волокон Пуркинье. Это связано с тем, что, блокируя Na^+-каналы в фазу плато (фаза 2), лидокаин укорачивает эту фазу; фаза 3 (реполяризация) начинается раньше *(рис. 51)*.

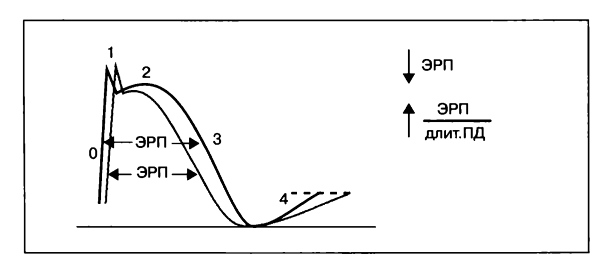


Рис. 51. Влияние лидокаина на потенциал действия волокна Пуркинье

Лидокаин снижает возбудимость и проводимость (меньше, чем хинидин), снижает автоматизм и уменьшает ЭРП волокон Пуркинье (отношение ЭРП к длительности потенциала действия увеличивается).

На синоатриальный узел лидокаин не оказывает существенного влияния; на атриовентрикулярный узел оказывает слабое угнетающее действие. В терапевтических дозах лидокаин мало влияет на сократимость миокарда, артериальное давление, атриовентрикулярную проводимость.

Применяют лидокаин только при желудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии, в том числе и при аритмиях, вызываемых сердечными гликозидами.

Лидокаин является препаратом выбора для устранения желудочковых аритмий, связанных с инфарктом миокарда. Вместе с тем считают нецелесообразным длительное введение лидокаина для профилактики аритмий при инфаркте миокарда (возможно проаритмическое действие лидокаина, ослабление сокращений сердца, нарушение атриовентрикулярной проводимости).

Побочные эффекты лидокаина:

- умеренное угнетение атриовентрикулярной проводимости (противопоказан при атриовентрикулярном блоке II—III степеней);
- повышенная возбудимость, головокружение;
- парестезии;
- тремор.

При передозировке лидокаина возможны сонливость, дезориентация, брадикардия, атриовентрикулярный блок, артериальная гипотензия, судороги, угнетение дыхания, кома, остановка сердца.

Мексилетин (Mexiletine) — аналог лидокаина, эффективный при назначении внутрь.

Фенитоин (Phenytoin; дифенин) — противоэпилептическое средство *(с. 133)*, которое обладает также противоаритмическими свойствами, сходными со свойствами лидокаина. Фенитоин особенно эффективен при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами.

Препараты подгруппы IC. Пропафенон (Propafenone; ритмонорм) значительно замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0), спонтанную медленную деполяризацию (фаза 4) и мало влияет на реполяризацию (фаза 3) волокон Пуркинье. Таким образом, пропафенон выраженно угнетает возбудимость и проводимость, мало влияя на длительность потенциала действия. За счет снижения возбудимости увеличивается ЭРП волокон Пуркинье и волокон рабочего миокарда. Пропафенон угнетает атриовентрикулярную проводимость; обладает слабой β-адреноблокирующей активностью.

Пропафенон эффективен при суправентрикулярных аритмиях (пароксизмы мерцательной аритмии, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия), желудочковых экстрасистолах и тахиаритмиях.

Однако обладает выраженными аритмогенными свойствами (может вызывать аритмии у 10% больных), снижает сократимость миокарда. Поэтому препарат применяют только при неэффективности других противоаритмических средств. Назначают внутрь или внутривенно.

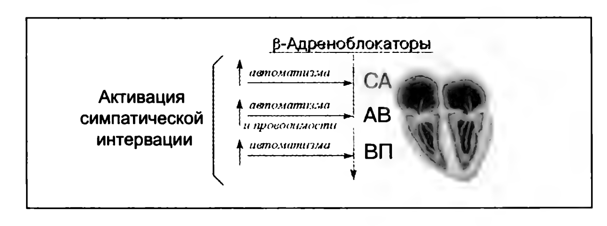
Лаппаконитина гидробромид (Lappaconitine hydrobromide; аллапинин) — препарат алкалоида аконита белоустого (Aconitum leucostomum). Помимо антиаритмических (антифибрилляторных) свойств обладает умеренными коронарорасширяющими, спазмолитическими, холиноблокирующими и седативными свойствами. Не влияет существенно на сократимость миокарда и артериальное давление. Назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно при наджелудочковой и желудочковой экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии, приступах мерцания или трепетания предсердий. Длительность действия — 8 ч.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы *(с. 108)* — **пропранолол** (Propranolol), **метопролол** (Metoprolol), **атенолол** (Atenolol) и др. — II класс противоаритмических средств.

Блокируя β-адренорецепторы, β-адреноблокаторы устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и в связи с этим снижают:

1) автоматизм синоатриального узла;
2) автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла;
3) автоматизм волокон Пуркинье *(рис. 52)*.



Примечание: СА — синоатриальный узел;
АВ — атриовентрикулярный узел;
ВП — волокна Пуркинье.

Рис. 52. Механизм противоаритмического действия β-адреноблокаторов

Применяют β-адреноблокаторы в основном при наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии.

При фибрилляции или трепетании предсердий β-адреноблокаторы обычно не устраняют аритмию предсердий, но, затрудняя атриовентрикулярную проводимость, нормализуют частоту сокращений желудочков. β-Адреноблокаторы могут быть эффективны при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов:

- сердечная недостаточность;
- брадикардия;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- повышенная утомляемость;
- повышение тонуса бронхов (противопоказаны при бронхиальной астме);
- сужение периферических сосудов;
- усиление действия гипогликемических средств (устранение гипергликемического действия адреналина).

При передозировке β-адреноблокаторов рекомендуют применять **глюкагон** (Glucagon) — препарат гормона поджелудочной железы, обладающий кардиотоническими свойствами (стимулирует глюкагоновые рецепторы кардиомиоцитов и через Gs-белки активирует аденилатциклазу). Препарат вводят внутривенно, внутримышечно или под кожу.

Средства, увеличивающие длительность потенциала действия (средства, замедляющие реполяризацию; блокаторы калиевых каналов)

Препараты этой группы составляют III класс противоаритмических средств. К ним относятся амиодарон, соталол, бретилий, ибутилид, дофетилид, нибентан.

Амиодарон (Amiodarone; кордарон) — йодсодержащее соединение (сходен по строению с тиреоидными гормонами). Высокоэффективен при разных формах тахиаритмий и экстрасистолии, в том числе устойчивых к другим противоаритмическим средствам. В частности, амиодарон высокоэффективен для перевода (конверсия) мерцания и трепетания предсердий в синусовый ритм и для предупреждения фибрилляции желудочков. Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки, реже — внутривенно (капельно).

Амиодарон блокирует K^+-каналы и замедляет реполяризацию в волокнах проводящей системы сердца и в волокнах рабочего миокарда. В связи с этим увеличивается длительность потенциала действия и ЭРП.

Кроме того, амиодарон оказывает некоторое угнетающее влияние на Na^+- и Ca^{2+}-каналы, а также обладает неконкурентными β-адреноблокирующими свойствами. Поэтому амиодарон можно отнести не только к III, но и к IA, II и IV классам противоаритмических средств.

Амиодарон эффективен практически при всех формах тахиаритмий и экстрасистолии. В частности, в связи с его способностью увеличивать эффективный рефрактерный период в кардиомиоцитах (волокна проводящей системы, мышечные волокна) амиодарон эффективно прекращает мерцательную аритмию (фибрилляция). Мерцательная аритмия связана с возникновением циркуляции возбуждения по разнообразным функциональным замкнутым цепям кардиомиоцитов. Амиодарон увеличивает эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов и прекращает циркуляцию возбуждения. Таким же образом действуют и другие антиаритмические вещества III класса, а также вещества I класса, увеличивающие эффективный рефрактерный период (хинидин, прокаинамид) *(рис. 53)*.

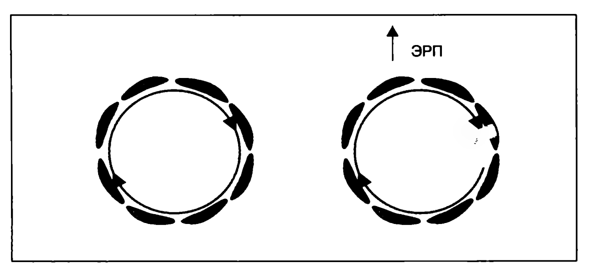


Рис. 53. Влияние увеличения эффективного рефрактерного периода (ЭРП) на циркуляцию возбуждения по замкнутым цепям кардиомиоцитов

При увеличении ЭРП кардиомиоцитов циркуляция возбуждения прекращается.

Амиодарон обладает неконкурентными α-адреноблокирующими свойствами и расширяет кровеносные сосуды.

В связи с блокадой Ca^{2+}-каналов и β-адренорецепторов амиодарон ослабляет и урежает сокращения сердца (уменьшает потребность сердца в кислороде), снижает атриовентрикулярную

проводимость, а в связи с блокадой α-адренорецепторов расширяет коронарные и периферические сосуды, умеренно снижает артериальное давление. Амиодарон эффективен при стенокардии, для профилактики обострений коронарной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда.

Амиодарон высоко липофилен, надолго депонируется в тканях (жировая ткань, легкие, печень) и очень медленно выводится из организма, в основном с желчью ($t_{1/2}$ — 60—100 дней). При длительном систематическом применении амиодарона отмечают светло-коричневые отложения (промеланин и липофусцин) по периметру роговицы (обычно не нарушают зрения), а также отложения в коже, в связи с чем кожа приобретает серо-голубой оттенок и становится высокочувствительной к ультрафиолетовым лучам (фотосенсибилизация).

Другие побочные эффекты амиодарона:

- брадикардия; затруднение атриовентрикулярной проводимости;
- снижение сократимости миокарда;
- аритмии torsade de pointes («скручивание пиков»; тахикардия типа «пируэт»; желудочковая тахиаритмия с периодическими изменениями направления зубцов QRS; связана с замедлением реполяризации и возникновением ранней постдеполяризации — до окончания фазы 3) у 2—5% больных;
- тремор, атаксия, парестезии, головокружение, бессонница, ночные кошмары;
- гиперфункция щитовидной железы (молекула амиодарона содержит йод) или гипофункция щитовидной железы (амиодарон нарушает превращение T_4 в T_3);
- нарушения функции печени;
- повышение тонуса бронхов; при внутривенном введении возможен бронхоспазм;
- интерстициальный пневмонит (связан с образованием токсических кислородных радикалов, угнетением фосфолипаз и развитием липофосфолипидоза); первые признаки — одышка, кашель; возможен фиброз легких;
- тошнота, рвота, металлический привкус во рту, констипация.

Соталол (Sotalol; бетапейс) — β-адреноблокатор, который в то же время увеличивает длительность потенциала действия, то есть относится ко II и III классам противоаритмических средств. Применяют соталол при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях (в частности, при мерцании и трепетании предсердий для восстановления синусового ритма сокращений предсердий), а также при экстрасистолии. Соталол лишен многих побочных эффектов, характерных для амиодарона, но проявляет побочное действие, свойственное β-адреноблокаторам. При применении препарата возможны аритмии torsade de pointes (1,5—2%).

Бретилия тозилат (Bretylium tosilate; орнид) увеличивает длительность потенциала действия в основном в кардиомиоцитах желудочков и применяется при желудочковых тахиаритмиях (можно вводить внутривенно для купирования аритмий). Обладает также симпатолитическими свойствами.

Средства, увеличивающие длительность потенциала действия и, соответственно, ЭРП в предсердиях, эффективны для перевода (конверсия) фибрилляции или трепетания предсердий в синусовый ритм.

Дофетилид (Dofetilid) и **ибутилид** (Ibutilide) — чистые препараты III класса; увеличивают длительность потенциала действия и ЭРП, не влияя на другие свойства кардиомиоцитов. Дофетилид и ибутилид избирательно блокируют K^+-каналы в фазе 3 потенциала действия волокон Пуркинье (быстрый калиевый ток — I_{Kr}-ток) и замедляют течение фазы 3, увеличивая таким об-

разом длительность потенциала действия. Ибутилид помимо блокады K^+-каналов активирует Na^+-каналы в фазу 2 потенциала действия и таким образом также способствует его удлинению.

Дофетилид и ибутилид оказывают избирательное антифибрилляторное действие. Их применяют для конверсии фибрилляции или трепетания предсердий в синусовый ритм и для профилактики фибрилляции или трепетания предсердий в последующем. Дофетилид назначают внутрь 2 раза в день; ибутилид вводят внутривенно в виде инфузий для купирования приступов мерцания или трепетания предсердий.

При применении ибутилида и дофетилида возможны аритмии torsade de pointes (дофетилид — 0,9—3,3%). Ибутилид может вызывать брадикардию, артериальную гипотензию, атриовентрикулярный блок.

Нибентан (Nibentane; нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид) — противоаритмическое средство III класса. Не влияет на синоатриальный узел и атриовентрикулярную проводимость. Вводят внутривенно медленно для купирования пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии или фибрилляции предсердий.

Боярышника плоды и цветки (fructus et flores Crataegi) содержат флавонноиды, холин, дубильные вещества, фитостерины, тритерпеновые кислоты (олеановая, урсуловая, кратеговая; улучшают мозговое и коронарное кровообращение, повышают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам). Препараты боярышника обладают противоаритмическими свойствами (по-видимому, действуют подобно противоаритмическим препаратам III класса) и умеренными кардиотоническими свойствами. Настойка, жидкий экстракт боярышника снижают возбудимость миокарда, повышают сократимость миокарда, устраняют спазмы сосудов, улучшают коронарное и мозговое кровообращение. Применяют препараты боярышника при мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии. Эффективны при ангионеврозах.

Блокаторы кальциевых каналов

В клеточных мембранах выделяют рецептор-зависимые Ca^{2+}-каналы (связаны со специфическими рецепторами) и потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы, которые открываются при распространении по клеточной мембране потенциала действия (при деполяризации клеточной мембраны). Блокаторы кальциевых каналов блокируют потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы.

Различают несколько типов потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов — L-, T-, N-, P-типы. Применяемые в медицине блокаторы Ca^{2+}-каналов блокируют Ca^{2+}-каналы L-типа.

Ca^{2+}-каналы L-типа обнаружены в мембранах клеток разных тканей, но наибольшее функциональное значение они имеют для сердца и артериальных сосудов. Поэтому применяемые блокаторы Ca^{2+}-каналов действуют в основном на сердце и артериальные сосуды. Кроме того, препараты этой группы оказывают слабое бронхолитическое, токолитическое, антиагрегантное и противоатеросклеротическое действия.

По химической структуре среди блокаторов Ca^{2+}-каналов выделяют:

1) *фенилалкиламины* — верапамил;
2) *бензотиазепины* — дилтиазем;
3) *дигидропиридины* — нифедипин, амлодипин, израдипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин, нимодипин и др.;
4) *дифенилпиперазины* — циннаризин.

Фенилалкиламины действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени — на артериальные сосуды. Дигидропиридины действуют преимущественно на артериальные сосуды и в меньшей степени — на сердце. Дилтиазем занимает промежуточное положение: по сравнению

с верапамилом больше действует на сосуды, а по сравнению с дигидропиридинами — больше на сердце.

Дифенилпиперазины расширяют в основном артериальные сосуды мозга и применяются при недостаточном кровоснабжении мозга *(с. 236)*.

В качестве противоаритмических средств применяют верапамил и дилтиазем. Эти препараты представляют IV класс противоаритмических средств. *Дигидропиридины и дифенилпиперазины в качестве противоаритмических средств не применяют!*

Верапамил (Verapamil; изоптин, финоптин) — блокатор Ca^{2+}-каналов, который в качестве противоаритмического средства применяют наиболее часто.

В синоатриальном и атриовентрикулярном узлах (но не в волокнах Пуркинье) процессы деполяризации (фазы 0 и 4 потенциала действия) определяются входом ионов Ca^{2+}. Поэтому верапамил действует в основном на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и не оказывает существенного влияния на волокна Пуркинье.

Верапамил снижает автоматизм синоатриального узла (замедляет фазу 4), поэтому урежает сокращения сердца *(рис. 54)*.

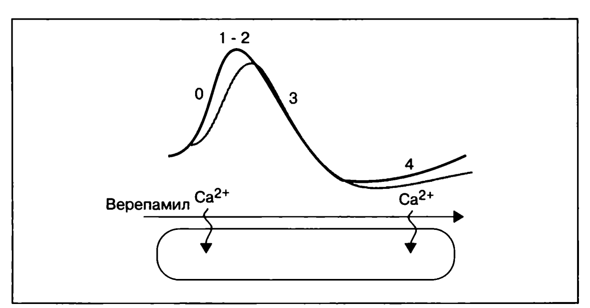


Рис. 54. Влияние верапамила на потенциал действия клетки синоатриального узла

Верапамил снижает проводимость и автоматизм атриовентрикулярного узла (замедляет фазы 0 и 4). Верапамил ослабляет сокращения сердца, расширяет коронарные и периферические артериальные сосуды; артериальное давление снижается.

Применяют верапамил (вводят внутрь или внутривенно медленно) при наджелудочковых тахиаритмиях, в частности при суправентрикулярных тахиаритмиях, связанных с reentry в атриовентрикулярном узле. До появления аденозина верапамил считали препаратом выбора для купирования и профилактики суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии.

При мерцании или трепетании предсердий верапамил, затрудняя атриовентрикулярную проводимость, нормализует сокращения желудочков. Кроме того, верапамил применяют при стенокардии Принцметала *(с. 226)*, артериальной гипертензии, для профилактики мигрени.

Побочные эффекты верапамила:

- брадикардия, снижение сократимости миокарда, затруднение атриовентрикулярной проводимости;
- артериальная гипотензия, головокружение, приливы;

- констипация;
- отеки лодыжек (связаны с избирательным расширением артериол и прекапилляров; в области артериовенозных шунтов расширяются артерии, но не вены; недостаточен венозный отток);
- миалгии, артралгии, парестезии;
- гиперпролактинемия, гинекомастия.

Противопоказан верапамил при атриовентрикулярном блоке II—III степеней, застойной сердечной недостаточности, в сочетании с β-адреноблокаторами или с сердечными гликозидами (увеличение брадикардии, замедление атриовентрикулярной проводимости).

Дилтиазем (Diltiazem; кардил) назначают внутрь 3—4 раза в день при суправентрикулярных тахиаритмиях, вазоспастической стенокардии, артериальной гипертензии.

Препараты калия

Ионы калия оказывают на сердце угнетающее влияние — снижают автоматизм, проводимость, сократимость.

Препараты калия применяют в основном при тахиаритмиях и экстрасистолии, связанных с недостатком калия (например, при действии диуретиков, которые выводят из организма калий).

Препараты калия применяют при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами (ионы K^+ вытесняют сердечные гликозиды из связи с Na^+/K^+-АТФазой).

Калия хлорид (Potassium chloride) в растворе вводят внутривенно, реже внутрь (оказывает раздражающее действие). Калия аспарагинат не обладает раздражающими свойствами.

Калия и магния аспарагинат (Potassium and magnesium aspartate; панангин, аспаркам) назначают внутрь или внутривенно.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды *(с. 201)* затрудняют атриовентрикулярную проводимость и таким образом препятствуют поступлению избыточного количества импульсов от предсердий к желудочкам сердца.

Дигоксин (Digoxin) применяют **при наджелудочковых тахиаритмиях** (мерцательная аритмия предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия). При тахиаритмической форме мерцательной аритмии (фибрилляция) предсердий дигоксин не устраняет аритмию в предсердиях, но за счет затруднения атриовентрикулярной проводимости урежает (нормализует) сокращения желудочков (переводит тахиаритмическую форму мерцательной аритмии в нормосистолическую). Препарат назначают внутрь; в тяжелых случаях вводят внутривенно медленно в растворе глюкозы.

В больших дозах дигоксин вызывает:

- тошноту, рвоту, боли в животе;
- частичный или полный атриовентрикулярный блок;
- нарушения зрения, сонливость;
- дезориентацию, галлюцинации;
- депрессию.

Аденозин

Аденозин высвобождается в сердце при ишемии и действует на аденозиновые рецепторы, сопряженные через G-белки с аденилатциклазой. При возбуждении A_1-рецепторов аденилатциклаза угнетается, а при возбуждении A_2-рецепторов — активируется.

Фармакологические эффекты аденозина:

- **A_1-рецепторы:**
  - снижение сократимости сердца;
  - угнетение атриовентрикулярной проводимости;
  - сужение сосудов почек;
  - повышение тонуса бронхов;
- **A_2-рецепторы:**
  - расширение коронарных сосудов;
  - расширение периферических кровеносных сосудов;
  - стимуляция ноцицепторов сердца;
  - снижение агрегации тромбоцитов.

Аденозина фосфат (Adenosine phosphate; фосфаден) — средство выбора для купирования суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии. Аденозин затрудняет атриовентрикулярную проводимость и прерывает повторный вход возбуждения (reentry) в волокнах атриовентрикулярного узла.

Препарат вводят внутривенно быстро (в течение 3—5 сек). Это приводит к быстрому восстановлению синусового ритма. Длительность действия аденозина — около 15 сек ($t_{1/2}$ — 10 сек). Действие аденозина связано в основном с затруднением атриовентрикулярной проводимости (аденозин стимулирует аденозиновые A_1-рецепторы; при этом через G-белки ингибируется аденилатциклаза и активируются K^+-каналы).

Побочные эффекты аденозина:

- покраснение лица;
- ощущение сдавления в груди;
- брадикардия;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- гипотензия;
- бронхоспазм (у больных бронхиальной астмой).

Так как аденозин действует коротко, его побочное действие быстро прекращается.

Магния сульфат

Магния сульфат (Magnesium sulfate) считают средством выбора при аритмии torsade de pointes (желудочковая тахиаритмия). В этом случае раствор магния сульфата вводят внутривенно.

Кроме того, магния сульфат может быть эффективен при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами (сердечные гликозиды ингибируют Na^+/K^+-АТФазу, которая является Mg^{2+}-зависимым ферментом).

Побочные эффекты магния сульфата:

- гиперемия лица;

- артериальная гипотензия;
- седативный эффект;
- мышечная слабость.

При передозировке магния сульфата возможно проявление его наркотического действия — угнетение дыхания. В этом случае в качестве антагониста вводят внутривенно **кальция хлорид** (Calcium chloride) или **кальция глюконат** (Calcium gluconate).

26.2. Средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах сердца

При выраженной **брадикардии** применяют **атропин** (Atropine), устраняющий тормозное влияние вагуса на синоатриальный узел, или **изопреналин** (Isoprenaline; изадрин), который стимулирует β-адренорецепторы клеток синоатриального узла и повышает его автоматизм.

Блокадами сердца называют нарушение проводимости проводящей системы сердца. Наиболее частой формой блокады сердца является атриовентрикулярный блок.

Для повышения атриовентрикулярной проводимости применяют **атропин** (устраняет тормозное влияние вагуса на атриовентрикулярный узел), а при недостаточной эффективности — **изопреналин** (облегчает атриовентрикулярную проводимость за счет стимуляции β-адренорецепторов).

Глава 27. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Недостаточность коронарного кровообращения проявляется в виде ишемической болезни сердца (ИБС), основными формами которой являются стенокардия и инфаркт миокарда.

27.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)

Стенокардия (angina pectoris — «грудная жаба») проявляется обычно приступами сильных болей за грудиной с иррадиацией болей в левую руку, левую лопатку. Приступ стенокардии может прекратиться самостоятельно без всяких последствий, но может привести к развитию инфаркта миокарда. Поэтому каждый приступ стенокардии необходимо как можно быстрее (в считанные минуты) прекращать (купировать). Более целесообразно предупреждать приступы стенокардии.

Приступы стенокардии связаны с кислородной недостаточностью. Причины кислородной недостаточности могут быть различными.

При **вазоспастической стенокардии** (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия), которая встречается относительно редко, у лиц среднего возраста без выраженного атероскле-

роза коронарных сосудов; кислородная недостаточность связана со спазмом коронарных артерий. В этом случае применяют коронарорасширяющие вещества. Препаратами выбора считают блокаторы кальциевых каналов.

Не рекомендуют при вазоспастической стенокардии применять β-адреноблокаторы, так как они суживают коронарные сосуды.

Значительно чаще встречается **стенокардия напряжения** (стабильная стенокардия; классическая стенокардия) обычно у пожилых людей с выраженным атеросклерозом коронарных сосудов. Приступы стенокардии закономерно возникают при физическом и эмоциональном напряжении, так как при этом повышается потребность сердца в кислороде, а в связи с атеросклерозом коронарных сосудов необходимая доставка кислорода не может быть обеспечена. В этом случае эффективны препараты, снижающие потребность сердца в кислороде. Чаще всего применяют β-адреноблокаторы.

При стенокардии напряжения коронаросуживающее действие β-адреноблокаторов может быть даже полезным: суживая относительно здоровые коронарные артерии, β-адреноблокаторы вызывают перераспределение крови в пользу ишемизированного участка миокарда.

И напротив, коронарорасширяющие средства при стенокардии напряжения могут ухудшать состояние больного за счет расширения мелких относительно здоровых сосудов сердца и перераспределения крови в относительно здоровые участки миокарда (синдром обкрадывания).

Наиболее тяжелая форма стенокардии — **стенокардия покоя** (нестабильная стенокардия); часто связана с закрытием просвета коронарного сосуда непрочной тромбоцитарной пробкой, которая, однако, может укрепляться нитями фибрина благодаря процессу свертывания крови. Поэтому для профилактики приступов применяют антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту, блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa) и антикоагулянты.

Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду

Доставку кислорода к миокарду увеличивают коронарорасширяющие средства. Эти препараты могут быть эффективны при вазоспастической стенокардии.

Из коронарорасширяющих средств при вазоспастической стенокардии используют в основном блокаторы кальциевых каналов *из группы дигидропиридинов* — **нифедипин** (Nifedipine; фенигидин, кордафлекс, коринфар), **амлодипин** (Amlodipine; норваск), **фелодипин** (Felodipine, плендил) и др.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов расширяют мелкие коронарные сосуды, существенно увеличивают объемную скорость коронарного кровотока; таким образом повышают доставку кислорода к миокарду.

В связи с расширением артериол большого круга кровообращения дигидропиридины снижают артериальное давление; частота сокращений сердца при этом рефлекторно повышается.

Дигидропиридины могут ухудшать состояние больных при стенокардии напряжения за счет тахикардии и синдрома обкрадывания.

Побочные эффекты дигидропиридинов:

- приливы жара к лицу, головная боль;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- отеки лодыжек.

При вазоспастической стенокардии применяют также блокаторы кальциевых каналов из групп *фенилалкиламинов* (верапамил) и *бензотиазепинов* (дилтиазем).

Другие коронарорасширяющие средства — **папаверин** (Papaverine), **дротаверин** (Drotaverine; но-шпа), **карбокромен** (Carbocromen) — при стенокардии применяют редко. Коронарорасширяющее средство, дипиридамол, используют чаще в качестве антиагреганта.

Дипиридамол (Dipiridamol; курантил) — коронарорасширяющее средство миотропного действия (расширяет в основном артерии) и антиагрегант. Механизм коронарорасширяющего действия связывают с тем, что дипиридамол:

1) ингибирует фосфодиэстеразу, инактивирующую цАМФ, и в связи с этим повышает уровень цАМФ (уровень Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных волокон артерий снижается);
2) увеличивает уровень аденозина (препятствует захвату аденозина эритроцитами и клетками эндотелия; ингибирует аденозиндезаминазу), который через A_2-рецепторы активирует аденилатциклазу, поэтому повышает уровень цАМФ.

Дипиридамол — эффективный антиагрегант *(с. 316)*. Снижение агрегации тромбоцитов при действии дипиридамола, так же как и его коронарорасширяющее действие, связывают с ингибированием фосфодиэстеразы и повышением уровня аденозина. Применяют дипиридамол для профилактики тромбозов при коронарной недостаточности и ишемических инсультах. Назначают внутрь 3—4 раза в день.

Валидол (Validolum) — 25% раствор ментола в изовалериановоментиловом эфире; коронарорасширяющее средство рефлекторного действия. Назначают валидол в капсулах или таблетках **под язык** для купирования приступов стенокардии. Ментол раздражает рецепторы подъязычной области; при этом возможно рефлекторное расширение коронарных сосудов. Действие препарата слабое и непостоянное. За счет отвлекающего эффекта и суггестии валидол может уменьшить боль, не устраняя ишемии миокарда.

Средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде

Эту группу антиангинальных средств представляют β-адреноблокаторы — **пропранолол** (Propranolol), **метопролол** (Metoprolol), **атенолол** (Atenolol) и др.

β-Адреноблокаторы *(с. 108)*, ослабляя и урежая сокращения сердца, снижают потребность сердца в кислороде.

Применяют β-адреноблокаторы при стенокардии напряжения. β-Адреноблокаторы предупреждают приступы стенокардии напряжения, снижают их тяжесть и частоту.

β-Адреноблокаторы могут ухудшать состояние больных при вазоспастической стенокардии, так как, блокируя β_2-адренорецепторы, вызывают сужение коронарных сосудов. Это относится и к кардиоселективным β-адреноблокаторам, так как они не обладают абсолютной избирательностью по отношению к β_1-адренорецепторам и в некоторой степени блокируют также β_2-адренорецепторы.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов:

- брадикардия, сердечная недостаточность, нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- повышение тонуса бронхов;
- сужение периферических сосудов;

- снижение толерантности к глюкозе;
- выраженный синдром отмены (при резком прекращении приема препарата усиливаются приступы стенокардии, возможен инфаркт миокарда, поэтому препараты отменяют постепенно).

Противопоказаны β-адреноблокаторы при бронхиальной астме и других обструктивных заболеваниях дыхательных путей, при неконтролируемой сердечной недостаточности, стенокардии Принцметала, выраженной брадикардии, атриовентрикулярном блоке II—III степеней.

Средства, повышающие эффективность потребления сердцем кислорода

Основное количество молекул АТФ (60—80%) образуется при окислении жирных кислот, меньшее — при гликолизе. Однако для образования равного количества молекул АТФ окислительное декарбоксилирование пирувата требует на 10% меньше кислорода по сравнению с окислением жирных кислот.

При ишемии миокарда вследствие недостатка кислорода нарушается окисление жирных кислот. Накопление недоокисленных жирных кислот оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны. Из-за недостатка кислорода нарушается окислительное декарбоксилирование пирувата (превращение пирувата в ацетилкоэнзим А под влиянием пируватдегидрогеназы); накопление лактата ведет к тканевому ацидозу.

Триметазидин (Trimetazidine; предуктал) избирательно нарушает окисление жирных кислот (ингибирует 3-кетоацетил-КоА-тиолазу). В условиях ишемии это ведет к перераспределению кислорода в пользу окислительного декарбоксилирования пирувата и уменьшает повреждение миокарда. Назначают триметазидин при стенокардии напряжения внутрь 3 раза в день.

Средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде и увеличивающие доставку кислорода

К этой категории антиангинальных средств относят:

1) органические нитраты:
   а) препараты нитроглицерина;
   б) органические нитраты длительного действия;
2) другие донаторы NO;
3) блокаторы кальциевых каналов (фенилалкиламины и бензотиазепины).

Органические нитраты

Органические нитраты (препараты нитроглицерина и органические нитраты длительного действия):

1) снижают нагрузку на сердце, в связи с чем при стенокардии уменьшают работу сердца и потребление сердцем кислорода;
2) расширяют крупные коронарные сосуды;
3) улучшают коллатеральное кровообращение в сердце.

Органические нитраты обладают антитромботическими свойствами — снижают адгезию и агрегацию тромбоцитов. При стабильной стенокардии повышают переносимость физической нагрузки.

Препараты нитроглицерина

В 1846 году итальянский химик Sobrero синтезировал нитроглицерин в качестве взрывчатого вещества. С 1879 года лекарственные препараты нитроглицерина стали применять для купирования приступов стенокардии.

Нитроглицерин (Nitroglycerin; глицерила тринитрат) — бесцветная густая жидкость, обладающая сильными взрывчатыми свойствами. Препараты нитроглицерина, применяемые в медицинской практике, невзрывоопасны.

Нитроглицерин хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, желудочно-кишечного тракта; проникает через неповрежденную кожу.

Препараты нитроглицерина высокоэффективны при любых формах стенокардии.

Для купирования приступов стенокардии сублингвально применяют:

1) капсулы с 1% масляным раствором нитроглицерина (содержат 0,0005 или 0,001 г нитроглицерина);
2) таблетки нитроглицерина по 0,0005 г;
3) дозированный спрей (одна доза — 0,0004 г нитроглицерина);
4) 1% спиртовый раствор нитроглицерина (по 1—2 капли на кусочке сахара).

Нитроглицерин быстро всасывается через слизистую облочку ротовой полости и оказывает резорбтивное действие, которое развивается через 1—2 мин и продолжается около 30 мин.

При назначении внутрь эти препараты неэффективны, так как биодоступность нитроглицерина крайне низкая (около 2%).

Препараты нитроглицерина для купирования приступов стенокардии следует принимать в положении сидя (в положении стоя нитроглицерин может вызывать головокружение, ортостатическую гипотензию; в положении лежа препараты менее эффективны).

Для предупреждения приступов стенокардии применяют таблетки с более высоким содержанием нитроглицерина, в частности таблетки Сустак-форте, Нитронг (содержат, соответственно, 0,0064 и 0,0065 г нитроглицерина) и др. Эти таблетки назначают внутрь; нитроглицерин постепенно выделяется из таблеток; действие нитроглицерина начинается через 10 мин и продолжается в среднем 6 ч.

Кроме того, применяют трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) с нитроглицерином — специальный пластырь разной площади, который наклеивают на здоровый участок кожи (обычно в области сердца); 1 см^2 пластыря выделяет в сутки 0,0005 г нитроглицерина, который всасывается через кожу и начинает действовать в среднем через 30 мин. Через 8—12 ч действие нитроглицерина прекращается, так как развивается привыкание к нему; пластырь удаляют. Применение нового пластыря возможно через 12 ч.

Реже применяют дозированную 2% мазь нитроглицерина, которую наносят на здоровую поверхность кожи. Действие нитроглицерина начинается через 30—40 мин и продолжается 4—6 ч.

Для купирования и профилактики приступов стенокардии используют полимерные пластинки, содержащие 0,001 или 0,002 г нитроглицерина (в частности, препарат Тринитролонг).

Такую пластинку больной приклеивает к десне; действие начинается через 2 мин и продолжается около 4 ч.

Для внутривенного капельного введения выпускают растворы нитроглицерина в ампулах. Внутривенно нитроглицерин вводят при тяжелых приступах стенокардии, остром инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности, отеке легких.

Механизм действия. Нитроглицерин — спазмолитик миотропного действия. Расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов, бронхов, кишечника, желчевыводящих путей, мочеточников.

Антиангинальное действие нитроглицерина определяется его сосудорасширяющими свойствами. Нитроглицерин расширяет венозные сосуды и в меньшей степени — артериальные (считают, что в венозных сосудах выше активность ферментов, при действии которых из нитроглицерина высвобождается NO).

Сосудорасширяющее действие нитроглицерина связано с тем, что при метаболизме нитроглицерина под влиянием тиоловых ферментов высвобождается оксид азота (NO), идентичный эндотелиальному релаксирующему фактору. NO взаимодействует с тиоловыми соединениями (в частности, с глутатионом) и образует нитрозотиолы, которые, по-видимому, выполняют роль депо оксида азота (в свободном состоянии NO существует 1—2 сек).

NO стимулирует гуанилатциклазу; образуется цГМФ, который активирует протеинкиназу G. Протеинкиназа G способствует фосфорилированию фосфоламбана (белок в мембране саркоплазматического ретикулума). При этом активность фосфоламбана снижается и уменьшается его угнетающее влияние на Ca^{2+}-АТФазу мембраны саркоплазматического ретикулума. Ca^{2+}-АТФазу способствует переходу ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум; уровень Ca^{2+} в цитоплазме снижается. При снижении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме гладких мышц сосудов наступает их расслабление, сосуды расширяются, так как уменьшается стимулирующее влияние комплекса Ca^{2+}-кальмодулин на киназу легких цепей миозина *(рис. 55)*.

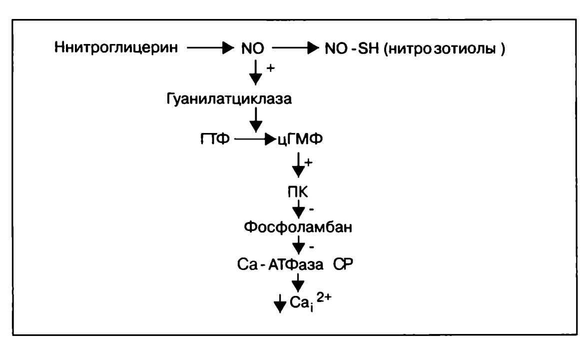


Рис. 55. Механизм сосудорасширяющего действия нитроглицерина

Кроме того, цГМФ активирует K^+-каналы, что ведет к гиперполяризации клеточной мембраны, препятствует открытию потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов и сокращению гладкомышечных волокон.

Антиангинальное действие нитроглицерина объясняют следующим образом *(рис. 56)*:

1) Нитроглицерин расширяет венозные сосуды и снижает венозное давление — снижается приток венозной крови к сердцу (уменьшается преднагрузка на сердце). Вследствие этого снижается работа сердца и его потребность в кислороде.
   Так как при уменьшении кровонаполнения камер сердца снижается напряженность его стенок, уменьшается экстравазальная компрессия коронарных сосудов и улучшается коронарный кровоток.
2) Нитроглицерин расширяет артериальные сосуды, снижает общее периферическое сопротивление артериальных сосудов и артериальное давление — снижаются постнагрузка на сердце, сердечный выброс, работа сердца и его потребность в кислороде.
   Снижение артериального давления полезно лишь до определенной степени, потому что в этом случае уменьшается поступление крови в коронарные сосуды.
3) Нитроглицерин расширяет крупные коронарные сосуды и улучшает коллатеральное кровообращение (увеличивает доставку кислорода). В частности, расширяются коллатеральные сосуды, которые соединяют крупные субэпикардиальные артерии с артериями субэндокарда (улучшается кровоснабжение субэндокарда).

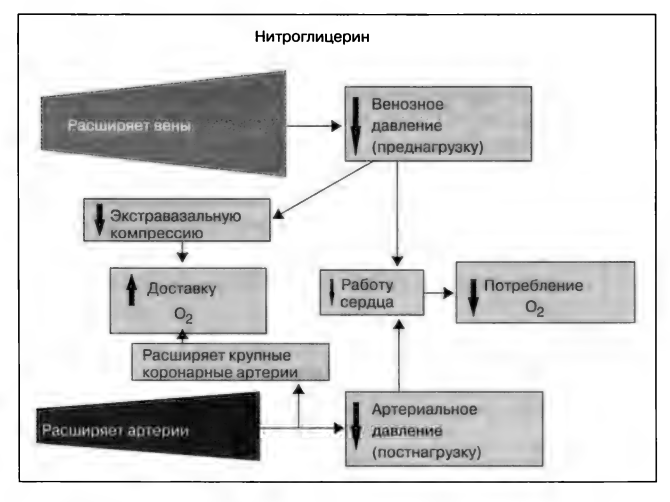


Рис. 56. Механизм антиангинального действия нитроглицерина

Общий коронарный кровоток (на 90% определяется просветом мелких коронарных сосудов) при этом мало меняется. Происходит перераспределение коронарной крови в пользу ишемизированного участка. В отличие от нитропруссида натрия нитроглицерин не вызывает синдрома обкрадывания.

Помимо стенокардии нитроглицерин применяют (вводят внутривенно капельно) при остром инфаркте миокарда, острой левожелудочковой недостаточности, кардиогенном отеке лег-

ких. При сердечной недостаточности нитроглицерин, уменьшая чрезмерную нагрузку на сердце, увеличивает ударный объем сердца.

Побочные эффекты нитроглицерина связаны с его сосудорасширяющим действием. Так, при его приеме под язык возможны:

- гиперемия лица, шеи, ощущение жара;
- пульсирующая головная боль, иногда очень сильная (расширение и пульсации сосудов головного мозга);
- снижение артериального давления; может сопровождаться тахикардией, головокружением, шумом в ушах; возможна ортостатическая гипотензия;
- потливость, беспокойство, тошнота.

При передозировке нитроглицерина возможны сосудистый коллапс (резкое падение артериального давления) и обморок, повышение внутричерепного давления, метгемоглобинемия. Нельзя применять нитроглицерин при повышенном внутричерепном давлении.

При систематическом применении нитроглицерина к нему быстро развивается **привыкание**; в первую очередь уменьшаются побочные эффекты, в частности головная боль.

Привыкание (толерантность) к нитроглицерину объясняют:

1) временным истощением глутатиона и других соединений цистеина, которые участвуют в высвобождении NO из молекул нитроглицерина (толерантность уменьшается при назначении N-ацетилцистеина);
2) образованием супероксидного аниона ($O_2^{\cdot -}$), который взаимодействует с NO, образуя пероксинитритный анион ($ONOO^-$).

Нельзя резко прекращать приемы нитроглицерина — может развиться **выраженный синдром отмены**: усиливаются приступы стенокардии, возможен инфаркт миокарда.

Органические нитраты длительного действия

Соединения этой группы сходны по строению и действию с нитроглицерином. Отличаются большей биодоступностью, поэтому назначаются внутрь.

Побочные эффекты органических нитратов длительного действия (гиперемия лица, чувство жара, пульсирующая головная боль, ортостатическая гипотензия) выражены в меньшей степени, чем при применении нитроглицерина. Меньше выражен синдром отмены.

Изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate; нитросорбид, изокет, кардикет) при назначении внутрь (биодоступность — 22%) действует 4—6 ч (таблетки-ретард — 12 ч). Существуют лекарственные формы изосорбида динитрата для сублингвального применения — таблетки, аэрозоль, который действует через 30 сек в течение 0,5—2 ч. Эти препараты могут применяться для купирования приступа стенокардии. Есть лекарственные формы изосорбида динитрата для внутривенного введения.

Буккальные (защечные) лекарственные формы изосорбида динитрата — сополимерные растворимые пластинки, которые больной наклеивает на десну, — применяют за 1—2 мин перед физической нагрузкой. Длительность действия в зависимости от дозы — 5—10 ч.

Существуют трансдермальные терапевтические системы изосорбида динитрата:

1) пластырь, который наклеивают 1 раз в сутки;
2) дозированный аэрозоль, который наносят на здоровый участок кожи 1—2 раза в сутки.

Применяют изосорбида динитрат для купирования и профилактики приступов стенокардии, а также при застойной сердечной недостаточности. Внутривенно вводят при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности, отеке легких (снижает давление в легочной артерии).

Побочные эффекты изосорбида динитрата:

- головокружение;
- головная боль (меньше, чем при применении нитроглицерина);
- приливы (преходящая гиперемия лица, ощущение жара);
- тахикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- тошнота;
- при сублингвальном применении — легкое жжение языка, сухость во рту.

Изосорбида мононитрат (Isosorbide mononitrate) — препарат активного метаболита изосорбида динитрата. Менее эффективен, чем изосорбида динитрат, но действует продолжительнее. При назначении внутрь (биодоступность — около 100%) действие начинается через 30 мин; длительность действия — до 12 ч (назначают 2 раза в сутки); таблетки-ретард назначают 1 раз в сутки. Применяют изосорбида мононитрат при стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии, хронической сердечной недостаточности. При инфаркте миокарда вводят внутривенно.

Пентаэритритила тетранитрат (Pentaerithritiyl tetranitrat; эринит) назначают внутрь для профилактики приступов стенокардии, а также при хронической сердечной недостаточности. Длительность действия — 4—5 ч.

Нитраты нельзя применять в течение 24 ч после приема силденафила (виагра), так как в этом случае возможна выраженная стойкая артериальная гипотензия.

Другие донаторы NO

Молсидомин (Molsidomine) по химической структуре существенно отличается от нитратов. Однако при метаболизме молсидомина также высвобождается NO. В связи с этим расширяются венозные и артериальные сосуды, снижаются преднагрузка и постнагрузка на сердце, уменьшается потребление сердцем кислорода. В связи с расширением коронарных сосудов улучшается коллатеральное кровообращение, увеличивается доставка кислорода. Кроме того, молсидомин снижает агрегацию тромбоцитов.

Молсидомин назначают внутрь, действие начинается через 15—20 мин; продолжительность действия — около 4 ч (таблетки-ретард — 12 ч). Для профилактики приступов стенокардии молсидомин назначают внутрь 2—3 раза в сутки, для купирования приступов — сублингвально.

Никорандил (Nicorandil) — донатор NO и активатор АТФ-зависимых K^+-каналов ($K_{АТФ}$-каналы). Расширяет артериальные сосуды, снижает постнагрузку на сердце. Подобно нитратам активирует гуанилатциклазу и расширяет венозные сосуды (снижает преднагрузку). За счет активации $K_{АТФ}$-каналов митохондрий оказывает кардиопротективное действие. Снижает активность ингибитора активатора плазминогена и в связи с этим снижает риск тромбоза коронарных сосудов. Биодоступность — 75%; максимум действия — через 0,5—1 ч. Назначают никорандил внутрь 2 раза в сутки при стабильной стенокардии.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов блокируют потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы L-типа, которые имеют наибольшее функциональное значение для сердца и артериальных сосудов.

По химической структуре среди блокаторов кальциевых каналов выделяют:

1) *фенилалкиламины* — верапамил;
2) *бензотиазепины* — дилтиазем;
3) *дигидропиридины* — нифедипин, амлодипин, израдипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин, нимодипин и др.;
4) *дифенилпиперазины* — циннаризин.

Фенилалкиламины действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени — на артериальные сосуды. Дигидропиридины действуют преимущественно на артериальные сосуды и в меньшей степени — на сердце. Дилтиазем занимает промежуточное положение: по сравнению с верапамилом больше действует на сосуды, а по сравнению с дигидропиридинами — больше на сердце.

Дифенилпиперазины расширяют в основном артериальные сосуды мозга и применяются при недостаточном кровоснабжении мозга *(с. 236)*.

К веществам, которые уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода, относятся не все блокаторы Ca^{2+}-каналов, а только соединения из групп **фенилалкиламинов** (верапамил) и **бензотиазепинов** (дилтиазем). Эти препараты уменьшают работу сердца и расширяют коронарные сосуды.

Верапамил (Verapamil; изоптин, финоптин) ослабляет и урежает сокращения сердца и расширяет коронарные сосуды *(рис. 57, 58; табл. 10)*.

Таблица 10. Сравнительная характеристика верапамила и нифедипина

Характеристика	Верапамил	Нифедипин
Коронарный кровоток	↑	↑↑
Артериальное давление	↓	↓↓
Частота сокращений сердца	↓	↑
Атриовентрикулярная проводимость	↓	—

Применяют верапамил в основном при вазоспастической стенокардии. Может быть эффективен при стенокардии напряжения, однако у части больных ухудшает состояние за счет синдрома обкрадывания.

Верапамил эффективен при суправентрикулярных тахиаритмиях и артериальной гипертензии.

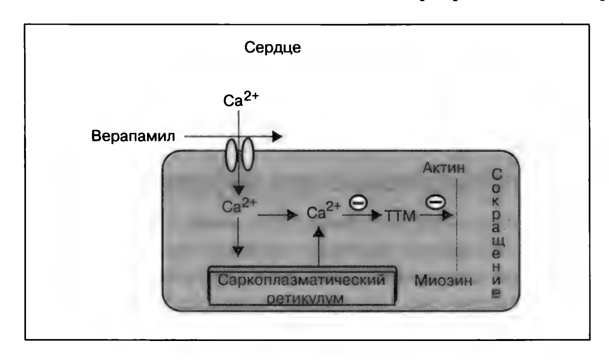


Рис. 57. Механизм отрицательного инотропного действия верапамила

Верапамил блокирует потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы и снижает содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Уменьшается связывание Ca^{2+} с тропонином С, и облегчается тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина.

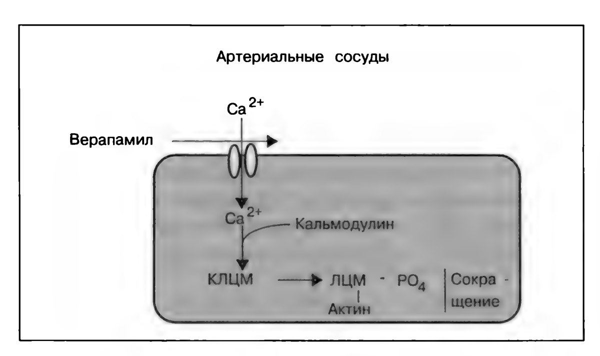


Рис. 58. Механизм расширения артериол при действии верапамила

Верапамил блокирует потенциал—зависимые Ca^{2+}—каналы и снижает содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Недостаток Ca^{2+} препятствует активации КЛЦМ и фосфорилированию легких цепей миозина.

Побочные эффекты верапамила:

- брадикардия;
- снижение сократимости миокарда;
- затруднение атриовентрикулярной проводимости;
- артериальная гипотензия;
- головокружение, приливы;
- констипация;
- отеки лодыжек (связаны с избирательным расширением артериол и прекапилляров; в области артериовенозных шунтов расширяются артерии, но не вены; недостаточен венозный отток);
- миалгии, артралгии, парестезии;
- гиперпролактинемия, гинекомастия.

Противопоказан верапамил при атриовентрикулярном блоке II—III степеней, застойной сердечной недостаточности.

Дилтиазем (Diltiazem; кардил) назначают внутрь 3—4 раза в день при вазоспастической стенокардии, суправентрикулярных тахиаритмиях, артериальной гипертензии.

27.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда, как правило, сопровождается очень сильными болями в области сердца, сердечными аритмиями, сердечной недостаточностью, снижением артериального давления. Частой причиной инфаркта миокарда бывает тромбоз коронарных артерий.

Основные мероприятия при инфаркте миокарда направлены на:

1) устранение боли (внутривенное введение морфина или другого наркотического анальгетика);
2) устранение аритмий (внутривенное капельное введение лидокаина при желудочковых тахиаритмиях; для профилактики аритмий лидокаин вводить не рекомендуют);

3) возможное устранение или уменьшение ишемии миокарда (внутривенно — фибринолитические вещества, нитроглицерин, изосорбида динитрат);
4) снижение потребности миокарда в кислороде (нитраты, атенолол);
5) предупреждение повторного инфаркта миокарда (антиагреганты, антикоагулянты, β-адреноблокаторы).

Не рекомендуют внутривенное введение нитроглицерина или изосорбида динитрата при кардиогенном шоке в связи с гипотензивным действием.

В острую фазу инфаркта миокарда рекомендуют назначать начиная с первых часов:

1) внутривенное введение морфина (развести 1 мл ампульного 1% раствора морфина — 10 мг — в 10 мл изотонического 0,9% раствора натрия хлорида; вводить 5 мг морфина внутривенно медленно; через 5 мин возможно дополнительное введение 2—4 мг морфина);
2) ацетилсалициловую кислоту внутрь 160—325 мг 1 раз в сутки;
3) по показаниям — внутривенно фибринолитическое средство (алтеплаза, стрептокиназа); из—за возможности кровотечений фибринолитики противопоказаны у больных с травмами головы, опухолями мозга, язвенной болезнью в стадии обострения, после перенесенных операций;
4) при желудочковой тахиаритмии или экстрасистолии — внутривенное капельное введение лидокаина;
5) при удовлетворительной частоте сокращений сердца и артериальном давлении — медленное (в течение 5 мин) внутривенное введение атенолола (снижает смертность; по—видимому, имеет значение уменьшение тахикардии, снижение потребности сердца в кислороде, перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда, антиаритмическое действие); применение β-адреноблокаторов противопоказано при кардиогенном шоке, частоте сердечных сокращений менее 50 уд/мин, низком артериальном давлении, выраженной левожелудочковой недостаточности, атриовентрикулярном блоке II—III степеней;
6) внутрь назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — каптоприл, лизиноприл, эналаприл, рамиприл или трандолаприл (противопоказаны при снижении систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст.).

В дальнейшем для профилактики повторного инфаркта миокарда продолжают назначать ацетилсалициловую кислоту, β-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, при выраженном атеросклерозе — статины *(с. 276)*.

Глава 28. Средства, улучшающие кровоснабжение мозга

При атеросклерозе сосудов головного мозга, тромбозе мозговых сосудов, спазмах сосудов мозга после субарахноидального кровоизлияния возникает ишемия тех или иных отделов мозга, снижается содержание АТФ в нейронах и нарушается АТФ-зависимая секвестрация Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме (снижение активности Ca^{2+}-АТФазы эндоплазматического ретикулума).

Повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме нейронов (перегрузка Ca^{2+}) активирует протеазы, фосфолипазы и приводит к разрушению нейронов, что сопровождается неврологическими расстройствами.

К средствам, улучшающим кровоснабжение мозга, относят:

1) нимодипин, циннаризин (блокаторы кальциевых каналов);
2) винкамин, винпоцетин (алкалоид барвинка и его производное);
3) пентоксифиллин (производное ксантина);
4) ксантинола никотинат (соединение ксантина и никотиновой кислоты);
5) дигидроэргокристин (производное алкалоида спорыньи);
6) ницерголин (производное алкалоида спорыньи и никотиновой кислоты);
7) нафтидрофурил (блокатор серотониновых рецепторов);
8) бенциклан;
9) препараты Гинкго билоба.

Нимодипин (Nimodipine; нимотон) — блокатор потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов из группы производных дигидропиридина *(с. 220)*. В отличие от других производных дигидропиридина нимодипин особенно эффективно расширяет артериальные сосуды головного мозга.

Нимодипин блокирует Ca^{2+}-каналы цитоплазматической мембраны нейронов и препятствует поступлению Ca^{2+} в цитоплазму нейронов, уменьшая таким образом опасность перегрузки Ca^{2+} при ишемии мозга. Как и другие блокаторы Ca^{2+}-каналов, нимодипин, препятствуя поступлению Ca^{2+} в тромбоциты, оказывает умеренное антиагрегантное действие.

Нимодипин расширяет артериальные сосуды мозга, коронарные и периферические артериальные сосуды; снижает артериальное давление.

Применяют нимодипин (внутрь, внутривенно капельно, интрацистернально) при ишемических нарушениях кровообращения мозга, неврологических расстройствах в связи со спазмом сосудов мозга после субарахноидального кровоизлияния.

Циннаризин (Cinnarizine; стугерон) — блокатор Ca^{2+}-каналов из группы дифенилпиперазинов. Эти соединения преимущественно расширяют артериальные сосуды мозга и мало влияют на системное кровообращение. Циннаризин применяют при симптомах недостаточного кровообращения головного мозга (головокружение, шум в ушах, снижение внимания, памяти, вестибулярные расстройства), при атеросклерозе, спазмах мозговых сосудов, после перенесенного инсульта. Препарат назначают внутрь.

Винкамин (Vincamine) — алкалоид барвинка малого (Vinca minor L.). Ингибирует фосфодиэстеразу; повышает уровень цАМФ. В связи с этим винкамин расширяет кровеносные сосуды мозга, улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов. Мало влияет на артериальное давление. Винкамин улучшает мозговой кровоток, повышает утилизацию кислорода тканями мозга. Назначают винкамин внутрь, внутримышечно или внутривенно при нарушениях мозгового кровообращения после ишемического инсульта, черепно-мозговых травм, при атеросклерозе сосудов мозга с ухудшением памяти, снижением концентрации внимания, интеллектуальных способностей, головокружением, при вестибулярных расстройствах.

Винпоцетин (Vinpocetine; кавинтон) — полусинтетическое производное винкамина. Оказывает сосудорасширяющее действие; избирательно улучшает мозговой кровоток. Кроме того, оказывает нейропротекторное, антигипоксическое и антиагрегантное действия. Назначают винпоцетин внутрь и внутривенно капельно при неврологических и психических нарушениях, связанных с недостаточным кровообращением головного мозга вследствие атеросклероза, инсульта (головные боли, вестибулярные расстройства, старческая деменция), а также при изменениях сосудов сетчатки глаз, старческой тугоухости, нарушениях вестибулярного аппарата.

Пентоксифиллин (Pentoxifylline; трентал) — производное диметилксантина (сходен по строению с теофиллином). Блокирует рецепторы аденозина, фосфодиэстеразу III, способствует повышению уровня цАМФ. Расширяет кровеносные сосуды, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие, снижает агрегацию тромбоцитов. Назначают пентоксифиллин внутрь, вводят внутримышечно или внутривен-

но капельно при нарушениях кровообращения головного мозга (атеросклероз, ишемия), ангиоспастических нарушениях сетчатки глаз, диабетической ангиопатии, облитерирующем эндартериите, синдроме Рейно.

Ксантинола никотинат (Xantinol nicotinate) — соединение производного теофиллина и никотиновой кислоты. Обладает сосудорасширяющими, антиагрегантными и противоатеросклеротическими свойствами. Применяют ксантинола никотинат при нарушениях мозгового кровообращения, атеросклерозе сосудов головного мозга, облитерирующем эндартериите, синдроме Рейно, диабетической ангиопатии. Препарат назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно капельно.

Дигидроэргокристин (Dihydroergocristine) — дигидрированный алкалоид спорыньи. Обладает α—адреноблокирующими, спазмолитическими свойствами. Назначают внутрь при нарушениях мозгового (атеросклероз) и периферического (синдром Рейно) кровообращения.

Ницерголин (Nicergoline; сермион) — производное алкалоида спорыньи и никотиновой кислоты. Обладает α—адреноблокирующими, антиагрегантными и миотропными сосудорасширяющими свойствами. Улучшает кровоснабжение мозга, почек, нижних конечностей; умеренно снижает артериальное давление. Назначают ницерголин внутрь или внутривенно при нарушениях кровоснабжения мозга, связанных с атеросклерозом, последствиями ишемического инсульта, тромбоза или эмболиии сосудов мозга, а также при окклюзии артерии сетчатки глаза, вестибулярных расстройствах ишемического генеза, синдроме Рейно, облитерирующем эндартериите, диабетической ангиопатии.

Нафтидрофурил (Naftidrofuryl) — блокатор серотониновых 5-HT_2-рецепторов; сосудорасширяющее средство; антиагрегант. Улучшает кровоснабжение головного мозга, сетчатки глаз, периферических артерий. Вводят внутримышечно или внутривенно при цереброваскулярных расстройствах, заболеваниях артерий сетчатки глаз, поражениях периферических артерий (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), диабетической ангиопатии, трофических язвах.

Бенциклан (Bencyclane; галидор) — спазмолитик миотропного действия. Оказывает умеренное сосудорасширяющее действие, не влияя существенно на артериальное давление. Обладает антиагрегантными и умеренными седативными свойствами. Назначают бенциклан внутрь или вводят внутривенно при нарушениях мозгового кровообращения, окклюзии центральной артерии сетчатки глаз, облитерирующем эндартериите, а также при спазмах пищевода, кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей.

Гинкго билоба (Ginkgo biloba; билобил, танакан) — экстракт из листьев Гинкго билоба (реликтовое дерево, произрастающее в Китае, Японии, Корее). Действующие начала растения (флавоновые гликозиды, терпеновые лактоны) оказывают сосудорасширяющее действие, улучшают мозговое и периферическое кровообращения, снижают проницаемость сосудистой стенки, оказывают ангиопротекторное действие, уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Применяют Гинкго билоба внутрь в виде таблеток, капсул или раствора при нарушениях кровообращения мозга, особенно у пожилых людей (нарушение памяти, внимания, интеллектуальной активности, нарушения сна, головокружения, шум в ушах), при последствиях инсульта, черепно-мозговых травм, при астении, невротической депрессии, а также при диабетической ретинопатии, сужении сосудов нижних конечностей.

Кроме того, при сосудистых заболеваниях мозга применяют **актовегин** (Actovegin), **кальция добезилат** (Calcium dobesilate; ангиопротекторное и антиагрегантное средство), **гамма-аминомасляную кислоту** (Gamma-aminobutyric acid).

Глава 29. Гипотензивные средства

Гипотензивными средствами называют лекарственные вещества, которые снижают артериальное давление. Чаще всего их применяют при артериальной гипертензии, то есть при повышенном артериальном давлении. Поэтому эту группу веществ называют также **антигипертензивными средствами.**

Артериальная гипертензия — симптом многих заболеваний. Различают первичную артериальную гипертензию, или гипертоническую болезнь (эссенциальная гипертензия), а также вто-

ричные (симптоматические) гипертензии, например артериальные гипертензии при гломерулонефрите и нефротическом синдроме (почечная гипертензия), при сужении почечных артерий (реноваскулярная гипертензия), феохромоцитоме, гиперальдостеронизме и др.

Во всех случаях стремятся излечить основное заболевание. Но даже если это не удается, следует устранять артериальную гипертензию, так как она способствует развитию атеросклероза, стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям зрения, расстройствам функции почек. Резкое повышение артериального давления — гипертензивный криз — может привести к кровоизлиянию в мозг (геморрагический инсульт).

При разных заболеваниях причины артериальной гипертензии различны. В начальной стадии гипертонической болезни артериальная гипертензия связана с повышением тонуса симпатической нервной системы, которое ведет к увеличению сердечного выброса и сужению кровеносных сосудов. В этом случае артериальное давление эффективно снижают вещества, уменьшающие влияния симпатической нервной системы (гипотензивные средства центрального действия, адреноблокаторы).

При заболеваниях почек, а также в поздних стадиях гипертонической болезни повышение артериального давления связано с активацией системы ренин—ангиотензин. Образующийся ангиотензин II:

1) оказывает прямое сосудосуживающее действие;
2) стимулирует симпатическую нервную систему (повышает стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды);
3) увеличивает выделение альдостерона, стимулирующего реабсорбцию ионов Na^+ в почечных канальцах (альдостерон вызывает задержку Na^+ и воды в организме, что ведет к сужению кровеносных сосудов и увеличению объема плазмы крови).

В связи с этим при артериальной гипертензии, связанной с активацией системы ренин—ангиотензин, следует назначать лекарственные средства, которые уменьшают образование ренина (β-адреноблокаторы), препятствуют образованию ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) или действию ангиотензина II (блокаторы ангиотензиновых AT_1-рецепторов).

При феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников) выделяемые опухолью адреналин и норадреналин стимулируют работу сердца, суживают кровеносные сосуды. Это ведет к значительному повышению артериального давления.

Феохромоцитому удаляют хирургическим путем, но перед операцией, во время операции (или если операция невозможна) снижают артериальное давление с помощью α_1-, α_2-адреноблокаторов (на фоне α_1-, α_2-адреноблокаторов адреналин снижает артериальное давление).

Частая причина артериальной гипертензии — избыточное потребление с пищей поваренной соли (NaCl). У молодых людей избыток Na^+ выводится из организма с помощью натрийуретических пептидов, в частности предсердного натрийуретического пептида. Однако с возрастом продукция натрийуретических пептидов может снижаться, и тогда избыточное потребление поваренной соли приводит к задержке Na^+ в организме.

Повышенное содержание Na^+ в гладких мышцах кровеносных сосудов ведет к сужению сосудов (нарушается функция Na^+/Ca^{2+}-обменника: уменьшаются вход Na^+ и выход Ca^{2+}; уровень Ca^{2+} в цитоплазме гладких мышц повышается). В результате повышается артериальное давление. Поэтому при артериальной гипертензии применяют диуретики, которые выводят избыток Na^+ из организма.

При артериальной гипертензии любого генеза антигипертензивное действие оказывают сосудорасширяющие средства миотропного действия.

Считают, что больным с артериальной гипертензией антигипертензивные средства следует применять систематически, предупреждая повышение артериального давления. Для этого целесообразно назначать антигипертензивные средства длительного действия. Чаще всего применяют препараты, которые действуют 24 ч и могут назначаться 1 раз в сутки (атенолол, бетаксолол, амлодипин, эналаприл, периндоприл, трандолаприл, фозиноприл, лозартан, моксонидин, доксазозин).

Рекомендуют комбинировать антигипертензивные средства с целью увеличения терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия.

Постоянное предупреждение артериальной гипертензии с помощью антигипертензивных средств уменьшает частоту таких осложнений, как стенокардия, инфаркт миокарда, инсульты, сердечная и почечная недостаточность, снижает смертность больных.

В практической медицине из антигипертензивных средств чаще всего используют диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1-рецепторов.

Для купирования гипертензивных кризов внутривенно вводят клонидин, азаметоний, натрия нитропруссид, нитроглицерин. При нетяжелых гипертензивных кризах сублингвально назначают каптоприл, клонидин. Повышенное артериальное давление быстро снижается при приеме внутрь фуросемида.

Классификация гипотензивных средств:

1) **средства, снижающие влияния симпатической нервной системы (нейротропные гипотензивные средства):**
   а) средства центрального действия;
   б) средства, блокирующие симпатическую иннервацию;
2) **миотропные гипотензивные средства:**
   а) донаторы NO;
   б) активаторы калиевых каналов;
   в) блокаторы кальциевых каналов;
   г) другие миотропные гипотензивные средства;
3) **средства, снижающие влияния системы ренин — ангиотензин:**
   а) средства, нарушающие образование ангиотензина II (средства, уменьшающие секрецию ренина, ингибиторы АПФ, ингибиторы вазопептидаз);
   б) блокаторы AT_1-рецепторов;
4) **диуретики.**

29.1. Средства, снижающие влияния симпатической нервной системы (нейротропные гипотензивные средства)

Высшие центры симпатической нервной системы расположены в гипоталамусе. Отсюда возбуждение передается к центру симпатической нервной системы, расположенному в ростровентролатеральной области продолговатого мозга (RVLM — rostro-ventrolateral medulla), на-

зываемому традиционно сосудодвигательным центром. От этого центра импульсы передаются к симпатическим центрам в боковых рогах спинного мозга и далее по симпатической иннервации к сердцу и кровеносным сосудам. Активация сосудодвигательного центра ведет к увеличению частоты и силы сокращений сердца (увеличение сердечного выброса) и повышению тонуса кровеносных сосудов — повышается артериальное давление.

Снизить артериальное давление можно путем угнетения центров симпатической нервной системы или путем блокады симпатической иннервации. В соответствии с этим нейротропные гипотензивные средства делят на средства центрального и периферического действия.

Гипотензивные средства центрального действия

К гипотензивным средствам центрального действия относят клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин, метилдопу.

Клонидин (Clonidine; клофелин, гемитон) — α_2-адреномиметик; стимулирует α_{2A}-адренорецепторы в центре барорецепторного рефлекса в продолговатом мозге (ядра солитарного тракта). При этом возбуждаются центры вагуса (nucleus ambiguus) и тормозные нейроны, которые оказывают угнетающее влияние на RVLM (сосудодвигательный центр). Кроме того, угнетающее влияние клонидина на RVLM связано с тем, что клонидин стимулирует имидазолиновые I_1-рецепторы.

В результате увеличивается тормозное влияние вагуса на сердце и снижается стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды. Вследствие этого снижаются сердечный выброс и тонус кровеносных сосудов (артериальных и венозных) — снижается артериальное давление.

Отчасти гипотензивное действие клонидина связано с активацией пресинаптических α_2-адренорецепторов на окончаниях симпатических адренергических волокон: при возбуждении пресинаптических α_2-адренорецепторов уменьшается высвобождение медиатора норадреналина.

В более высоких дозах клонидин стимулирует внесинаптические α_{2B}-адренорецепторы гладких мышц кровеносных сосудов *(рис. 59)* и при быстром внутривенном введении может вызывать кратковременное сужение сосудов и повышение артериального давления. Поэтому внутривенно клонидин вводят медленно — в течение 5—7 мин.

В связи с активацией α_2-адренорецепторов в ЦНС клонидин:

1) оказывает выраженное седативное действие;
2) потенцирует действие этанола (этилового спирта);
3) проявляет анальгетические свойства;
4) снижает опиатную и алкогольную абстиненции.

Клонидин — высокоактивное гипотензивное средство (терапевтическая доза при назначении внутрь — 0,000075 г); действует около 12 ч.

Однако при систематическом применении клонидин может вызывать побочные эффекты:

- субъективно неприятный седативный эффект (рассеянность мыслей, невозможность сосредоточиться);
- сонливость;
- депрессию;
- снижение толерантности к алкоголю (небольшие количества алкоголя могут вызвать сильное опьянение);

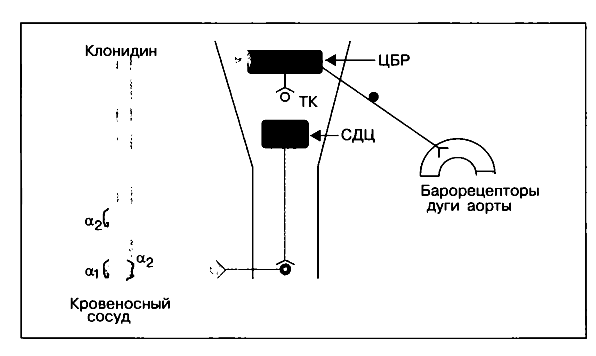


Рис. 59. Механизм влияния клонидина на кровеносные сосуды

Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса (ЦБР). При этом через тормозные клетки (ТК) угнетается сосудодвигательный центр (СДЦ). Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы на окончаниях адренергических волокон и уменьшает выделение норадреналина. Клонидин стимулирует внесинаптические α_2-адренорецепторы и вначале может вызывать сужение кровеносных сосудов.

- брадикардию;
- сухость глаз;
- ксеростомию (сухость во рту);
- тошноту;
- констипацию;
- задержку жидкости;
- импотенцию.

При резком прекращении приемов препарата развивается **выраженный синдром отмены:** через 18—25 ч артериальное давление повышается, возможен гипертензивный криз.

β-Адреноблокаторы усиливают брадикардию и синдром отмены клонидина, поэтому совместно эти препараты не назначают.

Применяют клонидин в основном для быстрого снижения артериального давления при гипертензивных кризах. В этом случае клонидин вводят внутривенно в течение 5—7 мин; при быстром введении возможно повышение артериального давления из-за стимуляции α_2-адренорецепторов сосудов. Начало гипотензивного действия при внутривенном введении — через 3—6 мин; длительность эффекта — 3—8 ч. Препарат вводят и внутримышечно. При нетяжелых кризах клонидин применяют под язык.

Растворы клонидина в виде глазных капель используют при лечении глаукомы (уменьшают продукцию внутриглазной жидкости).

Моксонидин (Moxonidine; цинт) стимулирует в продолговатом мозге имидазолиновые I_1-рецепторы и в меньшей степени — α_2-адренорецепторы. В результате снижается активность сосудодвигательного центра, уменьшаются сердечный выброс и тонус кровеносных сосудов — артериальное давление снижается.

Препарат назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии 1 раз в сутки. В отличие от клонидина при применении моксонидина менее выражены седативный эффект, сухость во рту, констипация, синдром отмены.

Рилменидин (Rilmenidine) сходен по свойствам с моксонидином. Не вызывает практически постуральной (ортостатической) гипотензии. Назначают при артериальной гипертензии 1 раз в сутки.

Гуанфацин (Guanfacine; эстулик) аналогично клонидину стимулирует центральные α_2-адренорецепторы. В отличие от клонидина не влияет на I_1-рецепторы. Длительность гипотензивного эффекта — около 24 ч. Назначают гуанфацин внутрь 1 раз в сутки для систематического лечения артериальной гипертензии. Синдром отмены выражен меньше, чем у клонидина.

Побочные эффекты гуанфацина:

- сонливость;
- головная боль, головокружение;
- сухость во рту;
- тошнота, констипация;
- ортостатическая гипотензия;
- задержка жидкости;
- снижение либидо, импотенция.

Метилдопа (Methyldopa; допегит, альдомет) по химической структуре — α-метил—ДОФА. Препарат назначают внутрь. В организме метилдопа превращается в α-метилнорадреналин, а затем в α-метиладреналин, которые стимулируют α_2-адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса *(рис. 60)*.

Гипотензивный эффект препарата развивается через 3—4 ч и продолжается около 24 ч. Препарат назначают 1 раз в день перед сном.

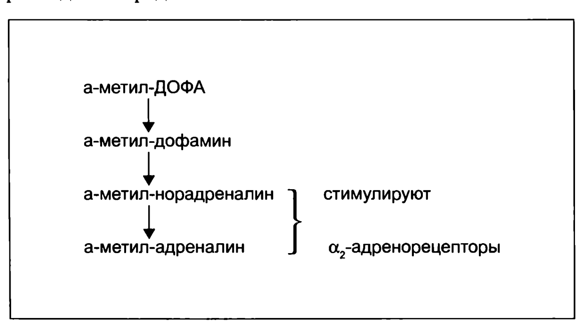


Рис. 60. Метаболизм метилдопы

Побочные эффекты метилдопы:

- головокружение, седативное действие, депрессия;
- заложенность носа, брадикардия, ортостатическая гипотензия;
- сухость во рту, тошнота, констипация, нарушения функции печени.

Возможны:

- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- паркинсонизм, повышенная продукция пролактина и связанные с этим галакторея, аменорея, гинекомастия, снижение либидо, импотенция (блокирующее влиянием α-метил-

дофамина на дофаминергическую передачу, уменьшение тормозного влияния дофамина на секрецию пролактина).

При резком прекращении приема препарата синдром отмены проявляется через 48 ч.

Гипотензивные средства, блокирующие симпатическую иннервацию

Для снижения артериального давления симпатическая иннервация может быть блокирована на уровне:

1) симпатических ганглиев;
2) окончаний постганглионарных симпатических (норадренергических) волокон;
3) адренорецепторов сердца и кровеносных сосудов.

Соответственно, применяют ганглиоблокаторы, симпатолитики, адреноблокаторы.

Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы *(с. 85)* — гексаметоний (бензогексоний), азаметоний (пентамин), триметафан (арфонад) — блокируют передачу возбуждения в симпатических ганглиях (блокируют N_N-холинорецепторы ганглионарных нейронов), а также блокируют N_N-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и уменьшают выделение адреналина и норадреналина.

Таким образом, ганглиоблокаторы уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации и катехоламинов (адреналина и норадреналина) на сердце и кровеносные сосуды. Происходят ослабление сокращений сердца и расширение артериальных и венозных сосудов — артериальное и венозное давление снижается.

Одновременно ганглиоблокаторы блокируют парасимпатические ганглии, таким образом устраняют тормозное влияние блуждающих нервов на сердце и обычно вызывают тахикардию. В связи с ослаблением сокращений сердца, несмотря на тахикардию, сердечный выброс несколько снижается.

Для систематического применения ганглиоблокаторы мало пригодны из-за побочных эффектов (выраженная ортостатическая гипотензия, нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия; возможны атония кишечника и мочевого пузыря, нарушение половых функций).

Гексаметония бензосульфонат (Hexamethonium benzosulfonate; бензогексоний) и **азаметония бромид** (Azamethonium bromide; пентамин) действуют 2,5—3 ч; вводятся внутримышечно или под кожу при гипертензивных кризах. Азаметоний вводят также внутривенно медленно в 20 мл изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида при гипертензивном кризе, отеке мозга, отеке легких на фоне повышенного артериального давления, а также при кишечной, печеночной или почечной коликах. При применении этих препаратов возможны ортостатическая гипотензия, атония кишечника и мочевого пузыря.

Триметафан (Trimethaphan; арфонад) действует 10—15 мин; вводится в растворах внутривенно капельно для управляемой гипотензии при хирургических операциях.

При управляемой гипотензии во время хирургических операций артериальное давление снижают на короткое время для уменьшения кровотечения, для предупреждения отека мозга. С этой целью применяют гипотензивные средства быстрого и короткого действия, которые

вводят внутривенно капельно. Таким образом можно быстро снизить артериальное давление и быстро его восстановить.

Симпатолитики

Симпатолитики *(с. 114)* — **резерпин** (Reserpine), **гуанетидин** (Guanethidine; октадин) снижают содержание норадреналина в окончаниях адренергических волокон. Уменьшается выделение норадреналина, и таким образом снижается стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды — снижается артериальное и венозное давление.

Резерпин помимо влияния на окончания периферических адренергических волокон снижает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС, а также содержание адреналина и норадреналина в надпочечниках. Гуанетидин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не изменяет содержания катехоламинов в надпочечниках.

Оба препарата отличаются длительностью действия: после прекращения систематического приема гипотензивный эффект может сохраняться до 2 недель. Гуанетидин значительно эффективнее резерпина, однако из-за выраженных побочных эффектов применяется редко.

В связи с избирательной блокадой симпатической иннервации при действии симпатолитиков преобладают влияния парасимпатической нервной системы. Поэтому при применении симпатолитиков возможны брадикардия, повышение секреции HCl (противопоказаны при язвенной болезни), диарея.

Гуанетидин вызывает значительную ортостатическую гипотензию (связана со снижением венозного давления); при применении резерпина ортостатическая гипотензия мало выражена. Резерпин снижает уровень моноаминов в ЦНС и может вызывать седативный эффект, депрессию.

α-Адреноблокаторы

α-Адреноблокаторы *(с. 105)* уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на кровеносные сосуды (артерии и вены). В связи с расширением сосудов снижается артериальное и венозное давление; сокращения сердца рефлекторно учащаются.

α_1-Адреноблокаторы — **празозин** (Prazosin; минипресс), **доксазозин** (Doxazosin), **теразозин** (Terazosin) — назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии. Празозин действует 10—12 ч, доксазозин и теразозин — 18—24 ч. Помимо артериальной гипертензии указанные препараты применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Побочные эффекты α_1-адреноблокаторов:

- головокружение;
- заложенность носа;
- умеренная ортостатическая гипотензия;
- тахикардия;
- учащенное мочеиспускание.

α_1-, α_2-Адреноблокатор — **фентоламин** (Phenolamine) — применяют при феохромоцитоме перед операцией и во время операции удаления феохромоцитомы, а также в случаях, когда операция невозможна. Иногда препарат вводят внутривенно при гипертензивном кризе; начало действия — через 1—2 мин.

Побочные эффекты фентоламина:

- ортостатическая гипотензия;
- выраженная тахикардия;
- гиперемия кожи лица;

- заложенность носа;
- тошнота, рвота, диарея.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы *(с. 108)* — одна из наиболее употребительных групп антигипертензивных средств. При систематическом применении β-адреноблокаторы:

1) вызывают стойкий гипотензивный эффект;
2) препятствуют резким подъемам артериального давления;
3) практически не вызывают ортостатической гипотензии;
4) обладают помимо гипотензивных свойств антиангинальными и противоаритмическими свойствами.

β-Адреноблокаторы ослабляют и урежают сокращения сердца — систолическое артериальное давление снижается.

Одновременно β-адреноблокаторы суживают кровеносные сосуды (блок β_2-адренорецепторов; преобладание активации α_1-адренорецепторов) — повышается общее периферическое сопротивление сосудов. Поэтому при однократном применении β-адреноблокаторов среднее артериальное давление снижается обычно незначительно (при изолированной систолической гипертензии артериальное давление может быть снижено и после однократного применения β-адреноблокаторов).

Однако если β-адреноблокаторы применяют систематически, то через 1—2 недели сужение сосудов сменяется их расширением — артериальное давление снижается. Расширение кровеносных сосудов объясняют тем, что при систематическом применении β-адреноблокаторов через 1—2 недели восстанавливается барорецепторный депрессорный рефлекс, который при артериальной гипертензии бывает значительно ослаблен.

В норме при повышении артериального давления возбуждаются барорецепторы (механорецепторы) каротидного синуса и дуги аорты, рефлекторно активируются ядра солитарного тракта в продолговатом мозге, и через возбуждение тормозных клеток угнетается сосудодвигательный центр: уменьшаются стимулирующие влияния симпатической иннервации на сердце и сосуды, уменьшаются сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов. Это ведет к снижению артериального давления до нормального уровня.

При артериальной гипертензии вследствие постоянного чрезмерного возбуждения барорецепторов (особенно во время систолы) чувствительность барорецепторных депрессорных механизмов снижается, барорецепторный депрессорный рефлекс оказывается значительно ослабленным.

β-Адреноблокаторы уменьшают силу сокращений сердца, снижают систолическое давление; таким образом устраняют чрезмерное раздражение барорецепторов; при систематическом назначении β-адреноблокаторов через 1—2 недели барорецепторный депрессорный рефлекс восстанавливается.

Кроме того, гипотензивное действие β-адреноблокаторов связано со снижением продукции ренина. β-Адреноблокаторы блокируют β_1-адренорецепторы юкстагломерулярных клеток почек; таким образом устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на секрецию ренина. При снижении секреции ренина уменьшается образование ангиотензина II; соответственно, ослабляется его стимулирующее влияние на тонус кровеносных сосудов,

работу сердца, секрецию альдостерона. Все это способствует снижению артериального давления.

Еще одна причина гипотензивного действия β-адреноблокаторов — блокада β_2-адренорецепторов в окончаниях симпатических норадренергических волокон (пресинаптические β_2-адренорецепторы).

Как известно, при возбуждении пресинаптических β_2-адренорецепторов выделение норадреналина из окончаний адренергических волокон увеличивается. β-Адреноблокаторы блокируют пресинаптические β_2-адренорецепторы и в связи с этим снижают высвобождение норадреналина (у кардиоселективных β-адреноблокаторов этот эффект выражен меньше). Уменьшается стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды, уменьшается сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов — артериальное давление снижается.

В качестве антигипертензивных средств β-адреноблокаторы особенно показаны при сочетании артериальной гипертензии с суправентрикулярными тахиаритмиями, экстрасистолией, стенокардией напряжения, после перенесенного инфаркта миокарда.

Для систематического лечения артериальной гипертензии чаще применяют β_1-адреноблокаторы длительного действия — **атенолол** (Atenolol; тенормин; действует около 24 ч), **бисопролол** (Bisoprolol; конкор; действует 24 ч), **бетаксолол** (Betaxolol; локрен; действует до 36 ч).

Побочные эффекты β—адреноблокаторов:

- брадикардия;
- сердечная недостаточность;
- затруднение атриовентрикулярной проводимости;
- повышение тонуса бронхов и тонуса периферических сосудов (менее выражено у β_1-адреноблокаторов);
- усиление действия гипогликемических средств;
- снижение уровня ЛПВП в плазме крови;
- снижение физической активности (не рекомендуют спортсменам и другим лицам, занятым физической активностью);
- выраженный синдром отмены.

Противопоказаны β-адреноблокаторы при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), атриовентрикулярном блоке II—III степеней, облитерирующем эндартериите, синдроме Рейно, дислипидемии.

α-, β-Адреноблокаторы

α-, β-Адреноблокаторы *(с. 113)*, в частности **карведилол** (Carvedilol; дилатренд), уменьшают сердечный выброс (блок β-адренорецепторов) и тонус периферических сосудов (блок α_1—адренорецепторов).

В отличие от α-адреноблокаторов α-, β-адреноблокаторы не вызывают рефлекторной тахикардии, а в отличие от β-адреноблокаторов снижают артериальное давление после однократного введения.

Применяют карведилол внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии, стабильной стенокардии, при хронической сердечной недостаточности *(с. 200)*.

29.2. Миотропные гипотензивные средства

Миотропными гипотензивными средствами называют вещества, которые оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов; при этом сосуды расширяются, артериальное давление снижается.

Среди миотропных гипотензивных средств выделяют:

1) донаторы NO;
2) активаторы калиевых каналов;
3) блокаторы кальциевых каналов;
4) другие миотропные гипотензивные средства.

Донаторы NO

Донаторы NO — лекарственные средства, при метаболизме которых высвобождается оксид азота (NO), идентичный эндотелиальному релаксирующему фактору.

К препаратам этой группы относят нитроглицерин и нитропруссид натрия. При метаболизме нитроглицерина выделение NO обусловлено действием тиоловых ферментов, с истощением которых связывают быстрое привыкание к нитроглицерину. Нитропруссид натрия высвобождает NO спонтанно; привыкания к препарату не развивается.

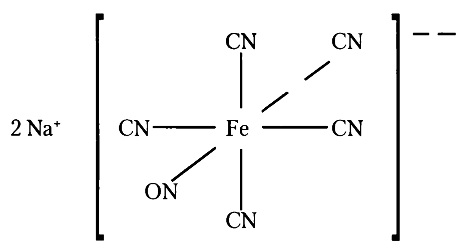
NO стимулирует гуанилатциклазу гладких мыщц сосудов, при этом повышается уровень цГМФ, который активирует протеинкиназу G. Под влиянием протеинкиназы G фосфорилируется фосфоламбан мембраны саркоплазматического ретикулума. При этом активность фосфоламбана снижается. Уменьшается ингибирующее влияние фосфоламбана на Ca^{2+}-АТФазу саркоплазматического ретикулума. При действии Ca^{2+}-АТФазы ионы Ca^{2+} переносятся из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум, содержание Ca^{2+} в цитоплазме снижается.

Снижение содержания Ca^{2+} в цитоплазме ведет к расслаблению гладких мышц кровеносных сосудов (уменьшается стимулирующее влияние комплекса Ca^{2+}-кальмодулин на киназу легких цепей миозина).

Нитроглицерин (Nitroglycerin) используют в основном при ИБС *(с. 228)*. Нитроглицерин расширяет преимущественно венозные и в меньшей степени артериальные сосуды (считают, что уровень тиоловых ферментов, под влиянием которых из нитроглицерина высвобождается NO, в венах выше, чем в артериях). В качестве гипотензивного средства раствор нитроглицерина вводят внутривенно капельно. Действие начинается через 2—5 мин. Препарат применяют для купирования гипертензивных кризов, а также для уменьшения нагрузки на сердце при острой сердечной недостаточности.

Нитропруссид натрия (Sodium nitroprusside) — одно из самых эффективных сосудорасширяющих и гипотензивных средств. В отличие от нитроглицерина нитропруссид натрия расширяет в равной степени артериальные и венозные сосуды. Растворы нитропруссида натрия вводят внутривенно капельно; при одномоментном введении длительность действия — около 3 мин.

Применяют нитропруссид натрия при гипертензивных кризах, острой левожелудочковой недостаточности, а также для управляемой гипотензии при хирургических операциях. Из побочных эффектов могут быть тошнота, рвота, потливость, мышечные подергивания. Нитропруссид натрия — цианистое соединение.



При его метаболизме помимо NO высвобождается цианид, который под влиянием роданазы печени быстро превращается в малотоксичный тиоцианат (при заболеваниях печени могут проявиться токсические эффекты цианида — метаболический ацидоз, рвота, нарушение дыхания, потеря сознания).

Экскреция тиоцианата медленна ($t_{1/2}$ — 3 дня), и при длительном внутривенном введении нитропруссида натрия происходит кумуляция тиоцианата; начинает проявляться токсическое действие тиоцианата — звон в ушах, нарушение зрения, дезориентация, делирий, судороги. Поэтому не рекомендуют проводить внутривенное капельное введение натрия нитропруссида более 18—34 ч.

Ингибиторы фосфодиэстеразы V. Действие NO опосредованно через образование цГМФ, стимулирующего протеинкиназу G. Инактивация цГМФ (превращение в нециклический ГМФ) происходит под влиянием фосфодиэстераз. В гладких мышцах кавернозных (пещеристых) тел (а также в гладких мышцах кровеносных сосудов) действует фосфодиэстераза V.

При сексуальном возбуждении из окончаний нитроксидергических нервных волокон, иннервирующих кавернозные тела, высвобождается NO. Кроме того, повышается активность парасимпатической иннервации кавернозных тел, стимулируются M_3-холинорецепторы эндотелия, и из эндотелия высвобождается NO. При действии NO расслабляются гладкие мышцы кавернозных тел, увеличивается их кровонаполнение — возникает эрекция.

Ингибиторы фосфодиэстеразы V — силденафил, тадалафил, варденафил — препятствуют инактивации цГМФ; таким образом усиливают действие NO. При сексуальном возбуждении это увеличивает кровонаполнение кавернозных тел и таким образом способствует эрекции. Указанные препараты применяют при эректильной дисфункции.

В связи с расслаблением гладких мышц кровеносных сосудов при применении ингибиторов фосфодиэстеразы V может несколько снижаться артериальное давление.

Нельзя применять эти препараты вместе с органическими нитратами. При одновременном приеме органических нитратов (действуют через высвобождение NO) развивается значительная рефрактерная артериальная гипотензия.

Силденафил (Sildenafil; виагра) принимают в виде таблетки за час до полового акта. Это способствует наступлению и сохранению эрекции при сексуальном возбуждении (без сексуального возбуждения препарат неэффективен).

Побочные эффекты силденафила:

- головная боль;
- гиперемия лица;
- тошнота;
- некоторое снижение артериального давления;
- возможно обратимое нарушение различения зеленого и синего цветов (ингибирование фосфодиэстеразы VI).

Препарат нельзя применять совместно с нитратами.

Тадалафил (Tadalafil; сиалис). После приема таблетки внутрь начинает действовать примерно через 15 мин; улучшает эрекцию при сексуальном возбуждении. Способность тадалафила стимулировать эрекцию сохраняется в течение 36 ч. Не влияет существенно на артериальное давление и частоту сокращений сердца.

Варденафил (Vardenafil) принимают внутрь за 25—60 мин до сексульного контакта; $t_{1/2}$ препарата — 4—5 ч. Побочные эффекты:

- головная боль, головокружение;
- гиперемия лица;
- заложенность носа;
- колебания артериального давления.

Активаторы калиевых каналов

Активаторы калиевых каналов, в частности миноксидил, расширяют избирательно артериальные сосуды и снижают артериальное давление; частота сокращений сердца рефлекторно повышается.

Миноксидил (Minoxidil; лонитен) — одно из самых эффективных гипотензивных средств для назначения внутрь. Длительность действия около 24 ч. Миноксидил активирует K^+-каналы в мембранах гладкомышечных волокон артерий. При этом увеличивается выход K^+ из клеток; развивается гиперполяризация клеточной мембраны. На фоне гиперполяризации затрудняется открытие потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов и уменьшается вход ионов Ca^{2+}. Нарушается Ca^{2+}-зависимое сокращение гладких мышц артерий — артериальное давление снижается. Тонус венозных сосудов существенно не меняется.

При действии миноксидила в качестве реакции на снижение артериального давления рефлекторно активируется симпатическая иннервация. Возникает выраженная рефлекторная тахикардия, повышается активность системы ренин—ангиотензин—альдостерон, вследствие чего происходит задержка в организме Na^+ и воды.

Тахикардия и задержка Na^+ и воды нежелательны сами по себе, а кроме того, снижают гипотензивный эффект миноксидила. Поэтому миноксидил назначают совместно с β-адреноблокаторами (для блокады стимулирующих влияний симпатической иннервации на сердце) и диуретиками (для выведения избытка Na^+ и воды).

При применении миноксидила возможны повышение давления в легочной артерии, выпот в полости перикарда, гипертрихоз. Поэтому миноксидил назначают только в случаях тяжелой артериальной гипертензии при неэффективности других антигипертензивных средств.

Местно препарат миноксидила — рогейн (Rogain) — в виде 2 или 5% растворов применяют при андрогенной алопеции у мужчин и женщин. Препарат наносят на кожу волосистой части головы 2 раза в сутки. Стимуляция роста волос отмечается через четыре месяца. После прекращения лечения эффект через несколько месяцев исчезает.

Блокаторы кальциевых каналов

Вещества этой группы блокируют в клеточных мембранах потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы L-типа, которые имеют наибольшее функциональное значение для сердца и артериальных сосудов. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов действуют в основном на сердце и артериальные сосуды (действие на венозные сосуды незначительно, поэтому блокаторы кальци-

евых каналов практически не вызывают ортостатической гипотензии). Кроме того, эти препараты оказывают слабое бронхолитическое, токолитическое, антиагрегантное и противоатеросклеротическое действия.

По химической структуре среди блокаторов кальциевых каналов выделяют:

1) *фенилалкиламины* — верапамил;
2) *бензотиазепины* — дилтиазем;
3) *дигидропиридины* — нифедипин, амлодипин, израдипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин, риодипин и др.;
4) *дифенилпиперазины* — циннаризин.

Блокируя Ca^{2+}-каналы в клеточной мембране гладкомышечных волокон артерий, эти вещества уменьшают поступление ионов Ca^{2+} в гладкомышечные волокна. Снижается уровень Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных волокон, уменьшается стимулирующее влияние комплекса Ca^{2+}-кальмодулин на киназу легких цепей миозина. Происходит расслабление гладкомышечных волокон; артериальные сосуды расширяются; снижается артериальное давление.

Наиболее выраженное расширение системных артериальных сосудов вызывают дигидропиридины, которые в связи с этим снижают артериальное давление.

На сокращения сердца дигидропиридины оказывают слабое угнетающее влияние, но в связи со снижением артериального давления частота сокращений сердца рефлекторно увеличивается (возникает рефлекторная тахикардия).

Фенилалкиламины (верапамил) действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени — на артериальные сосуды. Верапамил ослабляет и урежает сокращения сердца и в связи с этим уменьшает сердечный выброс; в меньшей степени расширяет артериальные сосуды.

Таким образом, верапамил снижает артериальное давление за счет:

1) уменьшения сердечного выброса;
2) расширения артериальных сосудов.

Бензотиазепин дилтиазем занимает промежуточное положение между дигидропиридинами и верапамилом: по сравнению с дигидропиридинами действует больше на сердце, а по сравнению с верапамилом — больше на сосуды . Таким образом, дилтиазем снижает артериальное давление и за счет снижения сердечного выброса и за счет расширения артериальных сосудов.

Дифенилпиперазины расширяют в основном артериальные сосуды мозга и применяются при недостаточном кровоснабжении мозга *(с. 236)*.

В качестве гипотензивных средств применяют дигидропиридины, верапамил и дилтиазем.

Дигидропиридины — нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин, израдипин, риодипин — действуют преимущественно на артериальные сосуды и в меньшей степени — на сердце.

В качестве антигипертензивных средств рекомендуют дигидропиридины длительного действия, действующие 24 ч (амлодипин, фелодипин, лацидипин).

Короткодействующие дигидропиридины, например обычные таблетки нифедипина, при систематическом применении могут вызывать кардиоваскулярные осложнения.

Нифедипин (Nifedipine; фенигидин, коринфар, кордафлекс, адалат) расширяет артериальные сосуды и снижает артериальное давление. Действие нифедипина на сердце складывается из двух компонентов — прямого и рефлекторного. В экспериментах на изолированном сердце нифедипин ослабляет и урежает сокращения сердца. В целом организме при действии нифедипина из-за расширения артериальных сосудов снижается артериальное давление; в связи с

этим возникает рефлекторная тахикардия. Ударный объем сердца не меняется, однако у больных с сердечной недостаточностью нифедипин может снижать сократимость сердца.

Препарат назначают внутрь; продолжительность действия — 6—8 ч. При непродолжительном лечении артериальной гипертензии, вазоспастической стенокардии, синдроме Рейно нифедипин назначают 3 раза в сутки.

Для систематического лечения артериальной гипертензии рекомендуют только препараты нифедипина длительного действия (таблетки-ретард), которые действуют 12 или 24 ч и назначаются два или 1 раз в сутки (препараты нифедипина короткого действия при систематическом применении увеличивают смертность больных, по-видимому, в связи с колебаниями артериального давления).

В настоящее время не рекомендуют сублингвальное применение нифедипина при гипертензивном кризе, так как у некоторых больных это вызывает чрезмерное, плохо контролируемое снижение артериального давления.

Побочные эффекты нифедипина:

- тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица;
- тошнота, констипация;
- периферические отеки, в частности отеки лодыжек (в области артериовенозных шунтов расширяются артерии, но не вены; недостаточен венозный отток);
- парестезии, миалгии, тремор;
- учащенное мочеиспускание;
- импотенция, гинекомастия.

Для систематического длительного лечения артериальной гипертензии рекомендуют дигидропиридины длительного действия — **амлодипин** (Amlodipine; норваск), **фелодипин** (Felodipine; плендил), **лацидипин** (Lacidipine), которые действуют 24 ч и назначаются 1 раз в сутки.

Израдипин (Isradipin; ломир) применяют в основном при артериальной гипертензии. Назначают внутрь 2 раза в сутки.

Риодипин (Riodipine) при гипертензивных кризах вводят внутривенно (капельно). Для систематического лечения артериальной гипертензии препарат назначают внутрь.

Для уменьшения тахикардии дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов рекомендуют комбинировать с β-адреноблокаторами.

Фенилалкиламин **верапамил** (Verapamil; изоптин) действует преимущественно на сердце и в меньшей степени — на артериальные сосуды. В отличие от дигидропиридинов верапамил при системном действии ослабляет и урежает сокращения сердца, затрудняет атриовентрикулярную проводимость. Верапамил не следует комбинировать с β-адреноблокаторами.

Верапамил расширяет мелкие коронарные сосуды (увеличивает объемную скорость коронарного кровотока), умеренно расширяет периферические артерии. В высоких дозах верапамил эффективно снижает артериальное давление; гипотензивный эффект обусловлен снижением сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. Препарат действует 6—8 ч.

Для систематического лечения артериальной гипертензии применяют таблетки верапамила с длительным высвобождением препарата (таблетки-ретард); назначают 1 раз в сутки на ночь.

Верапамил эффективен при вазоспастической стенокардии *(с. 233)*, суправентрикулярных тахиаритмиях *(с. 221)*.

В качестве антигипертензивного средства верапамил показан больным с сопутствующей коронарной недостаточностью, сердечными аритмиями.

Побочные эффекты верапамила:
- брадикардия;
- сердечная недостаточность;
- нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- головокружение;
- тошнота;
- констипация;
- периферические отеки (в основном отеки ладыжек), которые связаны с расширением артериол, но не венул).

Не рекомендуют применять верапамил вместе с β-адреноблокаторами, так как в этом случае усугубляются сердечная недостаточность, брадикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Сок грейпфрута (активатор микросомальных ферментов) снижает эффективность верапамила.

Противопоказан верапамил при атриовентрикулярном блоке II—III степеней, застойной сердечной недостаточности.

Бензотиазепин **дилтиазем** (Diltiazem) по сравнению с дигидропиридинами в большей степени влияет на сердце и меньше — на артериальные сосуды, а по сравнению с верапамилом больше влияет на артериальные сосуды и меньше — на сердце.

Назначают дилтиазем внутрь 2—3 раза в сутки (таблетки-ретард — 1 раз в сутки) при артериальной гипертензии, вазоспастической стенокардии и суправентрикулярных тахиаритмиях.

Другие миотропные гипотензивные средства

Гидралазин (Hydralazine; апрессин) расслабляет гладкие мышцы артериальных сосудов, избирательно расширяет артериальные сосуды, снижает артериальное давление.

Механизм миотропного сосудорасширяющего действия гидралазина неясен. Предполагают, что гидралазин:

1) активирует K^+-каналы;
2) препятствует действию инозитолтрифосфата (IP_3) на саркоплазматический ретикулум и высвобождению Ca^{2+}.

При внутривенном введении гидралазина начало действия через 10—20 мин, при внутримышечном — через 20—30 мин; длительность действия — около 6 ч. При назначении внутрь препарат действует 10—12 ч.

Из-за снижения артериального давления возникает рефлекторная тахикардия, активируется система ренин—ангиотензин—альдостерон. Повышенная секреция альдостерона ведет к задержке в организме натрия и воды. Препарат целесообразно комбинировать с веществами, снижающими влияние симпатической иннервации (β-адреноблокаторы, резерпин) и диуретиками.

Применяют гидралазин для систематического лечения тяжелых форм артериальной гипертензии (назначают внутрь), при гипертензивных кризах, эклампсии (вводят внутривенно или внутримышечно), для систематического применения при хронической сердечной недостаточности (снижает чрезмерную нагрузку на сердце).

Гидралазин предупреждает развитие толерантности к органическим нитратам (снижает продукцию супероксидного аниона), поэтому при лечении хронической сердечной недостаточности гидралазин комбинируют с изосорбида-5-мононитратом.

Побочные эффекты гидралазина:

- головокружение, головная боль;
- гиперемия лица, заложенность носа;
- тахикардия, обострение стенокардии;
- задержка жидкости;
- тошнота, рвота, диарея;
- нарушения функции печени;
- кожные высыпания;
- артралгия, миалгия, парестезии;
- протеинурия;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- при длительном применении гидралазина в больших дозах возможно развитие синдрома системной красной волчанки (чаще у женщин и медленных ацетиляторов).

Дигидралазин (Dihydralazine) сходен по свойствам с гидралазином. В комбинации с резерпином и гидрохлоротиазидом входит в состав таблеток Адельфан-Эзидрекс.

Бендазол (Bendazol; дибазол) — производное бензимидазола, спазмолитик миотропного действия. Вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта. Расширяет кровеносные сосуды, умеренно снижает артериальное давление. Длительность гипотензивного эффекта при парентеральном введении — 2—3 ч.

Вводят внутривенно или внутримышечно при гипертензивных кризах (при назначении внутрь гипотензивное действие незначительно), спазмах гладких мышц желудочно-кишечного тракта.

Бендазол облегчает синаптическую передачу в спинном мозге. В связи со способностью бендазола стимулировать функции спинного мозга, облегчать рефлекторную передачу возбуждения бендазол назначают внутрь при остаточных явлениях после перенесенного полиомиелита. Препарат применяют также при лечении паралича лицевого нерва. Бендазол оказывает умеренное иммуностимулирующее действие; стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат назначают для профилактики инфекционных заболеваний (грипп и другие ОРВИ).

Магния сульфат (Magnesium sulfate) при внутримышечном или внутривенном введении вызывает выраженный гипотензивный эффект (при назначении внутрь магния сульфат не всасывается в кишечнике и действует как слабительное средство). Гипотензивное действие магния сульфата связывают с миотропным сосудорасширяющим действием, а также с угнетающим влиянием на сосудодвигательный центр и передачу возбуждения в симпатических ганглиях. Ионы Mg^{2+} являются физиологическими антагонистами ионов Ca^{2+} и, в частности, препятствуют входу Ca^{2+} в пресинаптические нервные окончания.

Кроме того, при внутримышечном или внутривенном введении магния сульфат может оказывать наркотическое, противосудорожное, антиаритмическое, токолитическое действия.

Магния сульфат вводят внутримышечно при гипертензивных кризах. Возможно внутривенное введение препарата, однако при этом повышается риск угнетения центра дыхания (наркотическое действие).

В связи с противосудорожными и гипотензивными свойствами магния сульфат применяют при эклампсии (поздний токсикоз беременности, который сопровождается судорогами и повышением артериального давления).

Магния сульфат не рекомендуют применять во время родов, так как препарат ослабляет сокращения миометрия.

29.3. Средства, снижающие активность системы ренин—ангиотензин

Во многих случаях артериальная гипертензия связана с повышением активности системы ренин—ангиотензин.

Юкстагломерулярные клетки (расположены около артериол почечных клубочков) выделяют ренин в ответ на:

1) снижение кровоснабжения почек (уменьшение давления в афферентных артериолах почечных клубочков);
2) стимуляцию симпатической иннервации (стимуляция β_1-адренорецепторов юкстагломерулярных клеток);
3) снижение содержания Na^+ и Cl^- в области macula densa (эпителий коркового отдела восходящей части петли Генле, который непосредственно контактирует с юкстагломерулярными клетками); при этом активируется циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) клеток macula densa, стимулирующая образование простагландинов, которые, действуя на рецепторы юкстагломерулярных клеток, увеличивают секрецию ренина.

Ренин способствует образованию ангиотензина I, из которого под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) образуется ангиотензин II.

Ангиотензин II:

1) стимулирует ангиотензиновые AT_1-рецепторы кровеносных сосудов и вызывает сужение артериол и в меньшей степени венул; при чрезмерном действии развивается ремоделирование сосудов (гипертрофия гладкомышечных волокон стенки сосудов);
2) суживает эфферентные артериолы почечных клубочков, повышает клубочковое давление; таким образом увеличивает клубочковую фильтрацию; при чрезмерном действии вызывает повреждение базальной мембраны эндотелия, что может вести к нефросклерозу;
3) стимулирует симпатическую иннервацию сердца и сосудов (стимулируются центры симпатической иннервации, симпатические ганглии, пресинаптические ангиотензиновые рецепторы окончаний норадренергических волокон, при возбуждении которых увеличивается выделение норадреналина); при чрезмерном действии это ведет к ремоделированию миокарда (гипертрофия, фиброз) и сосудов;
4) стимулирует секрецию альдостерона клетками коры надпочечников; альдостерон стимулирует реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах и таким образом вызывает задержку Na^+ и воды, что способствует повышению артериального давления.

Все это способствует повышению артериального давления.

Система ренин—ангиотензин активируется также при сердечной недостаточности, что создает дополнительную нагрузку на сердце.

В медицинской практике используют в основном три возможности снижения активности системы ренин—ангиотензин:

1) уменьшение секреции ренина — β-адреноблокаторы;
2) нарушение образования ангиотензина II — ингибиторы АПФ, ингибиторы вазопептидаз;
3) нарушение действия ангиотензина II — блокаторы AT_1-рецепторов.

Средства, уменьшающие секрецию ренина

Секрецию ренина снижают вещества, которые уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на юкстагломерулярные клетки, продуцирующие ренин. Эти клетки содержат β_1-адренорецепторы, поэтому одним из компонентов механизма гипотензивного действия β-адреноблокаторов является уменьшение секреции ренина.

Ингибиторы АПФ

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — Zn-содержащая карбоксипептидаза, которая выделяется клетками эндотелия сосудов (в основном в легких) и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II.

АПФ называют также кининазой II, так как АПФ инактивирует кинины, в частности брадикинин.

Ингибиторы АПФ препятствуют образованию ангиотензина II. В связи с этим:

1) уменьшается сосудосуживающее действие ангиотензина II;
2) уменьшается стимулирующее влияние ангиотензина II на симпатическую нервную систему;
3) уменьшается стимулирующее влияние ангиотензина II на синтез и секрецию альдостерона (при снижении секреции альдостерона увеличивается выведение из организма Na^+ и задерживается выведение K^+);
4) устраняется инактивирующее влияние АПФ на брадикинин — уровень брадикинина повышается. Брадикинин оказывает сосудорасширяющее действие, повышает проницаемость сосудов, стимулирует чувствительные нервные окончания.

Снижение уровня ангиотензина II, выведение Na^+ и повышение уровня брадикинина ведут к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Частота сокращений сердца при этом мало меняется.

Ингибиторы АПФ — каптоприл, лизиноприл, эналаприл, фозиноприл, рамиприл, периндоприл — применяют:

1) при артериальной гипертензии;
2) при хронической застойной сердечной недостаточности;
3) после перенесенного инфаркта миокарда.

Ингибиторы АПФ снижают опасность инсультов, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности.

По сравнению с другими антигипертензивными средствами ингибиторы АПФ имеют ряд преимуществ:

1) оказывают стойкий антигипертензивный эффект;
2) не вызывают задержки натрия и воды;
3) не вызывают ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии;
4) для этих препаратов нехарактерно развитие толерантности при повторном применении;
5) не выражен синдром отмены.

При артериальной гипертензии ингибиторы АПФ особенно эффективны, если повышение артериального давления связано с активацией системы ренин—ангиотензин (почечная гипертензия, поздние стадии гипертонической болезни).

Ингибиторы АПФ могут быть применены при артериальной гипертензии, связанной со стенозом артерии одной из почек, и противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий (уменьшают клубочковую фильтрацию в связи с уменьшением сосудосуживающего действия ангиотензина II на эфферентные артериолы почечных клубочков).

Ингибиторы АПФ показаны больным с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (уменьшают сосудистые осложнения сахарного диабета).

При хронической застойной сердечной недостаточности ингибиторы АПФ, расширяя артериальные и венозные сосуды, снижают, соответственно, постнагрузку и преднагрузку на сердце. При этом недостаточное сердце начинает сокращаться более продуктивно — сердечный выброс увеличивается.

Ингибиторы АПФ оказываются полезными в постинфарктном периоде — улучшают сократительную функцию сердца, снижают смертность.

Каптоприл (Captopril; капотен, тензиомин) назначают внутрь. Действие начинается через 30—60 мин, максимум действия — через 90 мин. Длительность действия — 6—8 ч. Для более быстрого снижения артериального давления (при нетяжелом гипертензивном кризе) препарат применяют сублингвально. Помимо артериальной гипертензии каптоприл применяют при хронической сердечной недостаточности.

Лизиноприл (Lisinopril) действует 24 ч; назначается 1 раз в сутки. В отличие от липофильного каптоприла лизиноприл не инактивируется в печени и выводится почками в неизмененном виде. Поэтому препарат более пригоден у больных с нарушениями функции печени.

Эналаприл (Enalapril; ренитек) — пролекарство; хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте; превращается в активный эналаприлат. Длительность действия — 24 ч.

Эналаприлат (Enalaprilat) в связи с низкой биодоступностью неэффективен при назначении внутрь. При артериальной гипертензии (при гипертензивном кризе) эналаприлат вводят внутривенно. Начало действия — через 15—30 мин. Длительность действия — 6 ч. При гиперренинемии возможно чрезмерное снижение артериального давления.

Периндоприл (Perindopril; престариум), **беназеприл** (Benazepril), **рамиприл** (Ramipril; тритаце), **трандолаприл** (Trandolapril; гоптен), **фозиноприл** (Fosinopril), **хинаприл** (Quinapril; аккупро), **цилазаприл** (Cilazapril) — пролекарства, сходные по действию с эналаприлом. Эти препараты назначают 1—2 раза в сутки при артериальной гипертензии и при хронической сердечной недостаточности.

Моэксиприл (Moexipril), **спираприл** (Spirapril) назначают при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности 1 раз в сутки.

Наиболее частые побочные эффекты ингибиторов АПФ:

- чрезмерное снижение артериального давления на первое введение препарата (особенно выражено при дегидратации, в частности на фоне диуретиков), в связи с чем первая доза должна быть уменьшена вдвое; в начале лечения не следует комбинировать ингибиторы АПФ с диуретиками, дигидропиридинами, нитратами;
- сухой кашель;
- ангионевротический отек, крапивница (как и сухой кашель, связаны с повышением уровня брадикинина);
- гиперкалиемия (уменьшение продукции альдостерона); нельзя сочетать с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками);

- протеинурия (особенно у больных с нарушениями функции почек);
- головная боль, головокружение;
- нарушения вкуса, тошнота, рвота, констипация;
- парестезии;
- нейтропения, тромбоцитопения;
- снижение либидо;
- кожные сыпи.

Противопоказаны ингибиторы АПФ при беременности (возможность тератогенного действия), гиперкалиемии, двухстороннем стенозе почечных артерий (возможно развитие острой почечной недостаточности).

Ингибиторы вазопептидаз

К вазопептидазам относят АПФ и нейтральную эндопептидазу, которая инактивирует атриальный (предсердный) натрийуретический пептид.

Атриальный натрийуретический пептид (натрийуретический пептид типа A; ANP) выделяется в предсердиях в ответ на снижение внутрипредсердного давления и:

1) снижает реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах; таким образом увеличивает натрийурез (выделение Na^+);
2) увеличивает скорость клубочковой фильтрации (расширяет афферентные артериолы и суживает эфферентные артериолы почечных клубочков);
3) расслабляет гладкие мышцы сосудов (повышает уровень цГМФ); в связи с этим снижает артериальное давление.

Так как с недостаточностью атриального натрийуретического пептида связаны задержка натрия в организме и повышение артериального давления, для снижения артериального давления были предложены ингибиторы нейтральной эндопептидазы.

Омапатрилат (Omapatrilat) ингибирует и нейтральную эндопептидазу, и АПФ. Препарат эффективен при назначении внутрь при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Блокаторы AT_1-рецепторов

Действие ангиотензина II связано с его влиянием на ангиотензиновые рецепторы, которые обозначают как AT_1-рецепторы и AT_2-рецепторы (AT_2-рецепторы обнаруживают в основном у плода).

При стимуляции AT_1-рецепторов кровеносных сосудов активируется фосфолипаза C, повышается уровень инозитолтрифосфата (IP_3), который стимулирует выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Это ведет к сужению кровеносных сосудов и повышению артериального давления.

Блокаторы AT_1-рецепторов — **лозартан** (Losartan; козаар), **валсартан** (Valsartan; диован), **кандесартан** (Candesartan), **ирбесартан** (Irbesartan; апровель), **телмисартан** (Telmisartan), **эпросартан** (Eprosartan) — препятствуют действию ангиотензина II на AT_1-рецепторы сосудов, симпатической иннервации и коры надпочечников. При этом увеличивается действие ангиотензина II на AT_2-рецепторы; с этим связывают способность препаратов уменьшать гипертрофию миокарда и пролиферацию гладких мышц сосудов *(табл. 11)*.

Таблица 11. Эффекты ангиотензина II

Рецепторы	Эффект
AT_1-рецепторы	Вазоконстрикция
	Стимуляция симпатической нервной системы
	Стимуляция продукции альдостерона
	Гипертрофия кардиомиоцитов
	Пролиферация гладких мышц сосудов
AT_2-рецепторы	Вазодилатация
	Натрийуретическое действие
	Уменьшение пролиферации кардиомиоцитов и гладких мышц сосудов

Применяют блокаторы AT_1-рецепторов для систематического лечения артериальной гипертензии, особенно при непереносимости ингибиторов АПФ, а также при хронической сердечной недостаточности, если нельзя применять ингибиторы АПФ.

Препараты назначают внутрь 1 раз в сутки.

В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы AT_1-рецепторов не влияют на уровень брадикинина и вызывают меньше побочных эффектов. В частности, эти препараты не вызывают сухой кашель, при их применении ангионевротический отек бывает редко.

Так же, как и ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1-рецепторов могут вызывать гиперкалиемию. Возможны нарушения функции печени.

Противопоказаны блокаторы AT_1-рецепторов при беременности (возможность тератогенного действия), гиперкалиемии, двухстороннем стенозе почечных артерий.

29.4. Диуретики

В качестве антигипертензивных средств применяют салуретики (диуретики, которые выводят избытки Na^+ и Cl^-) — гидрохлоротиазид, хлорталидон, фуросемид и др., а также антагонисты альдостерона — спиронолактон, эплеренон. Диуретики снижают повышенное артериальное давление и существенно не влияют на нормальное давление.

При систематическом назначении больным с артериальной гипертензией мочегонных средств из групп тиазидов, тиазидоподобных диуретиков, петлевых диуретиков *(с. 268)* в первые дни снижается объем плазмы крови, что ведет к уменьшению артериального давления. В дальнейшем объем плазмы крови восстанавливается, а артериальное давление остается сниженным за счет расширения кровеносных сосудов.

Сосудорасширяющий эффект салуретиков объясняют выведением из организма ионов Na^+. При сниженном содержании Na^+ в гладких мышцах кровеносных сосудов активируется обмен внеклеточного Na^+ на внутриклеточные ионы Ca^{2+}. Уменьшение уровня Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных волокон ведет к расслаблению мышц и расширению сосудов.

В качестве антигипертензивных средств диуретики назначают систематически в небольших дозах (обычно 1 раз в сутки) для выведения из организма **избытка** Na^+. При этих дозах диуретики достаточно эффективно снижают повышенное артериальное давление и в меньшей степени вызывают такие побочные эффекты, как гипокалиемия, снижение толерантности к глюкозе, дислипидемия, импотенция. При более высоких дозах увеличивается диуретический, но не гипотензивный эффект диуретиков.

Для быстрого снижения артериального давления применяют **фуросемид** (Furosemid; лазикс), для длительного систематического лечения — **гидрохлоротиазид** (Hydrochlorothiazide; дихлотиазид, гипотиазид), **хлорталидон** (Chlortalidone; оксодолин, гигротон) и др. Указанные препараты противопоказаны при подагре.

Индапамид (Indapamide) обладает диуретическими и сосудорасширяющими свойствами. Сосудорасширяющее действие препарата связывают с его способностью повышать синтез сосудорасширяющих простагландинов (простагландины группы E и I_2), снижать вход Ca^{2+} в гладкомышечные волокна сосудов. Назначают индапамид внутрь 1 раз в сутки. Антигипертензивный эффект при систематическом применении препарата развивается в течение нескольких дней.

При артериальной гипертензии диуретики можно применять в порядке монотерапии. Однако чаще их применяют в сочетании с другими средствами, снижающими артериальное давление.

При систематическом применении многих гипотензивных средств (гипотензивные средства центрального действия, адреноблокаторы, симпатолитики, сосудорасширяющие средства миотропного действия) из-за снижения артериального давления повышается секреция ренина, уровень ангиотензина II и альдостерона, который задерживает выведение Na^+. Это ведет к задержке выведения воды, отекам, а также снижает эффективность гипотензивных средств. Диуретики сочетают со многими гипотензивными средствами для потенцирования их действия и уменьшения побочных эффектов.

При применении диуретиков повышается активность системы ренин—ангиотенин—альдостерон. С этим может быть связано ухудшение хронической сердечной недостаточности. Поэтому при сердечной недостаточности применение диуретиков оправдано при сочетании сердечной недостаточности с отеками.

Побочные эффекты тиазидов, тиазидоподобных диуретиков, петлевых диуретиков:

- гипокалиемия, гипомагниемия;
- гиперурикемия;
- снижение толерантности к глюкозе (возможна гипергликемия);
- дислипидемия;
- импотенция.

Диуретики противопоказаны при подагре, дислипидемии, мужчинам, ведущим активную половую жизнь.

29.5. Средства, применяемые при гипертензивных кризах

При гипертензивных кризах в связи с опасностью инсульта применяют гипотензивные средства, которые производят быстрый гипотензивный эффект. При нетяжелых кризах иногда ограничиваются сублингвальным назначением клонидина, каптоприла, действие которых при этом пути введения начинается через 15—20 мин. Внутрь назначают фуросемид (действие через 30 мин).

При значительном повышении артериального давления растворы гипотензивных средств вводят парентерально, часто — внутривенно (клонидин, нитропруссид натрия, нитроглицерин, гидралазин, бендазол, риодипин, эналаприлат, азаметоний, фуросемид).

29.6. Комбинированное применение антигипертензивных средств

При лечении артериальной гипертензии нередко комбинируют препараты с разными фармакологическими свойствами для увеличения антигипертензивного эффекта и/или для уменьшения побочного действия.

Большинство антигипертензивных средств при систематическом применении вызывают задержку в организме Na^+ и воды; это ограничивает их гипотензивную эффективность. Поэтому такие препараты комбинируют с тиазидами, тиазидоподобными или петлевыми диуретиками. Например, для систематического лечения артериальной гипертензии применяют комбинированный препарат Теноретик, содержащий длительно действующий β_1-адреноблокатор атенолол и длительно действующий тиазидоподобный диуретик — хлорталидон. Препарат Капозид содержит каптоприл и гидрохлоротиазид. Высокоэффективна комбинация периндоприла с индапамидом.

Дигидропиридины для уменьшения тахикардии комбинируют с β-адреноблокаторами, ингибиторы АПФ для уменьшения гиперкалиемии — с тиазидными диуретиками.

В то же время некоторые антигипертензивные средства не следует комбинировать, например верапамил и β-адреноблокаторы (увеличение брадикардии, нарушения атриовентрикулярной проводимости), ингибиторы АПФ и калийсберегающие диуретики (увеличение гиперкалиемии), гидралазин и дигидропиридины (увеличение тахикардии).

Глава 30. Средства, повышающие тонус кровеносных сосудов

Средства, повышающие тонус артериальных или артериальных и венозных сосудов, применяют при артериальной гипотензии. Средства, избирательно повышающие тонус вен, применяют при хронической венозной недостаточности — варикозном расширении вен, геморрое.

30.1. Средства, применяемые при артериальной гипотензии

При артериальной гипотензии применяют:

1) α_1-адреномиметики (фенилэфрин, норадреналин, мидодрин, *с. 95*);
2) растительные общетонизирующие средства (препараты лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка, левзеи, *с. 179*);
3) миотропные сосудосуживающие средства.

К миотропным сосудорасширяющим средствам относится **ангиотензинамид** (Angiotensinamide) — амид ангиотензина II.

Ангиотензинамид суживает в основном артериальные сосуды кожи и внутренних органов, стимулирует продукцию альдостерона и в связи с этим повышает артериальное давление (частота сокращений сердца рефлекторно снижается).

Применяют ангиотензинамид при артериальной гипотензии. Действие препарата при болюсном введении кратковременно (2—3 мин), поэтому его вводят путем внутривенной капельной инфузии.

30.2. Венотонизирующие и венопротекторные средства

Венотонизирующие и венопротекторные (флебопротекторные) средства применяют при хронической недостаточности вен нижних конечностей (проявляется расширением вен, воспалительными реакциями, трофическими язвами кожи), а также при геморрое. Флебопротекторы нормализуют структуру и функции сосудов микроциркуляторного русла, оказывают противоотечное действие.

Венотонизирующее и венопротекторное действия оказывают препараты биофлавоноидов — антистакс, диосмин, препараты плодов конского каштана, трибенозид.

Антистакс (Antistax) — капсулы с сухим экстрактом красных листьев винограда. Содержит кверцетина глюкуронид и изокверцетин, которые оказывают ангиопротекторное действие: стабилизируют мембраны эндотелия сосудов, снижают проницаемость капилляров, уменьшают образование отеков. Назначают антистакс внутрь 2 раза в день при хронической венозной недостаточности.

Диосмин (Diosmin; детралекс) содержит биофлавоноид из китайского апельсина гесперидин (10%) и синтетическое производное гесперидина диосмин (90%). В кишечнике диосмин превращается в агликон диосметин, который всасывается и оказывает венотонизирующее и венопротекторное действия (повышает тонус вен и уменьшает их растяжимость, снижает проницаемость капилляров, препятствует развитию воспалительной реакции). Препарат назначают внутрь при варикозном расширении вен и геморрое.

Эсцин (Aescin), **эскузан** (Aescusan; эсцин + тиамин; капли внутрь), **репарил** (Reparil) — препараты, содержащие экстракт из плодов конского каштана. Действующими началами этих препаратов являются тритерпеновые гликозиды и производные гидроксикумарина. Оказывают венотонизирующее, венопротекторное, противовоспалительное действия. Применяют указанные препараты внутрь при варикозном расширении вен и геморрое.

Трибенозид (Tribenoside; гливенол) — синтетическое производное глюкофуранозида. Оказывает венотонизирующее, венопротекторное, противовоспалительное и болеутоляющее действия. Назначают трибенозид внутрь при варикозном расширении вен и ректально при геморрое (препарат Прокто-Гливенол в ректальных суппозиториях и мази).

Венопротекторное действие оказывают рутозид, троксерутин и кальция добезилат.

Рутозид (Rutoside; венорутон, рутин) — препарат рутина, ангиопротекторное средство. Действует на эндотелиальный слой венул, снижает повреждающее действие токсических кислородных радикалов, уменьшает проницаемость венул и восстанавливает нарушенные свойства эндотелия. Снижает агрегацию тромбоцитов. Назначают рутозид при варикозном расширении вен внутрь и наружно (в виде геля). Рутозид уменьшает отечность, боль, препятствует образованию трофических язв. При геморрое препарат назначается внутрь; уменьшает боли, кровотечения.

Троксерутин (Troxerutin; троксевазин) — 3-гидроксиэтилрутин. Снижает проницаемость сосудов, оказывает венопротекторное действие. Назначают троксерутин внутрь, внутримышечно или внутривенно при варикозном расширении вен, диабетической ретинопатии, геморрое.

Кальция добезилат (Calcium dobesilate; доксиум) снижает повышенную проницаемость сосудов. Препарат назначают внутрь при ангиопатиях, варикозном расширении вен, геморрое.

30.3. Веносклерозирующие средства

Полидоканол (Polidocanol) — веносклерозирующее средство. Вводят в подкожные варикозно расширенные вены, в вены геморроидальных узлов. При введении в варикозно расширенные вены или геморроидальные узлы полидоканол вызывает их склерозирование. При расширении вен пищевода, желудка препарат вводят паравазально.

Глава 31. Диуретики

Диуретики (мочегонные средства) применяют:

1) для уменьшения отеков;
2) для снижения артериального давления при артериальной гипертензии;
3) при сердечной недостаточности;
4) для выведения токсических веществ из организма при отравлениях.

Отеки могут развиваться при сердечной недостаточности, заболеваниях почек и ряде других патологических состояний. В большинстве случаев отеки связаны с задержкой в организме натрия. Например, при сердечной недостаточности уменьшается сердечный выброс ⇒ уменьшается кровоснабжение почек ⇒ увеличивается секреция ренина юкстагломерулярными клетками почек ⇒ образуется ангиотензин II, который стимулирует секрецию альдостерона ⇒ альдостерон стимулирует реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах ⇒ увеличивается концентрация Na^+ в межклеточной жидкости ⇒ активируются тканевые осморецепторы ⇒ увеличивается секреция антидиуретического гормона ⇒ увеличивается реабсорбция воды в собирательных трубках ⇒ увеличивается объем межклеточной жидкости, образуются отеки.

В этих условиях можно попытаться уменьшить отеки путем применения веществ, которые увеличивают выведение воды (антагонисты антидиуретического гормона). Однако по окончании действия такого препарата отеки быстро восстанавливаются, так как выпитая вода удерживается в межклеточном пространстве ионами Na^+ (осмотическое давление межклеточной жидкости примерно на 90% определяется ионами Na^+).

Для того чтобы получить стойкий противоотечный эффект, надо вывести из организма избыток ионов Na^+. Именно так и действуют диуретики, применяемые при отеках.

Артериальная гипертензия связана часто с задержкой в организме Na^+. Избыточное потребление с пищей поваренной соли (NaCl) способствует повышению артериального давления.

В норме избыток Na^+ выводят из организма натрийуретические пептиды — атриальный натрийуретический пептид (образуется в предсердиях), мозговой натрийуретический пептид (образуется в мозге и желудочках сердца) и натрийуретический пептид С (образуется в желудочках сердца). Однако у многих людей с возрастом продукция натрийуретических пептидов снижается и при избыточном потреблении соли происходит задержка Na^+ в организме.

При повышении содержания ионов Na^+ в гладких мышцах сосудов нарушается функция Na^+/Ca^{2+}-обменника (вход 3 Na^+ и выход 1 Ca^{2+}): ионы Na^+ не входят в клетку, а ионы Ca^{2+} не выходят из клеток. Содержание Ca^{2+} в гладких мышцах сосудов повышается. Комплекс Ca^{2+}—кальмодулин стимулирует киназу легких цепей миозина; фосфорилированные легкие цепи миозина взаимодействуют с актином; гладкие мышцы сосудов сокращаются; сосуды суживаются. Это ведет к повышению артериального давления.

Диуретики, применяемые в качестве антигипертензивных средств, выводят из организма избыток Na^+; содержание Na^+ в гладких мышцах сосудов снижается. Это ведет к расширению сосудов и снижению артериального давления.

В качестве антигипертензивных средств диуретики применяют в дозах, которые примерно наполовину меньше диуретических доз. Увеличение дозы диуретика повышает диуретический, но не антигипертензивный эффект. Диуретики разной эффективности — фуросемид, гидрохлоротиазид, спиронолактон — при систематическом применении одинаково снижают повышенное артериальное давление (у здоровых людей диуретики не снижают артериальное давление).

При сердечной недостаточности тиазиды, тиазидоподобные и петлевые диуретики уменьшают объем плазмы крови, снижают преднагрузку на сердце и таким образом замедляют развитие сердечной недостаточности, повышают сократимость миокарда.

Однако при применении диуретиков в ответ на снижение объема плазмы крови повышается активность симпатической иннервации, активируется система ренин—ангиотензин. Поэтому при сердечной недостаточности диуретики рекомендуют только в тех случаях, когда сердечная недостаточность сочетается с отеками.

При отравлении токсическими веществами, которые выводятся почками хотя бы частично в неизмененном виде, для ускоренного выведения этих веществ из организма применяют метод форсированного диуреза. Внутривенно вводят 1—2 л изотонического раствора («водная нагрузка»), а затем назначают высокоэффективный диуретик. Измеряют диурез и продолжают введение изотонического раствора с той же скоростью, с которой жидкость удаляется из организма. Вместе с жидкостью из организма выводится токсическое вещество. В этом случае используют способность диуретиков выводить из организма воду; выведение Na^+ нежелательно (при значительном диурезе развивается гипонатриемия).

Таким образом, в медицинской практике используют в основном способность диуретиков выводить из организма Na^+ и воду.

Диуретики увеличивают выведение Na^+ и воды за счет нарушения их обратного всасывания (реабсорбции) в почечных канальцах. Большинство диуретиков первично нарушает реабсорбцию ионов Na^+ и вторично — реабсорбцию воды. Осмотические диуретики первично нарушают реабсорбцию воды и вторично — реабсорбцию ионов Na^+.

Основной структурной единицей почек является нефрон *(рис. 61)*. Через фенестры и межклеточные промежутки эндотелия капилляров почечных клубочков происходит фильтрация плазмы крови. Фильтрат поступает в канальцы нефрона, где 99% фильтрата подвергается обратному всасыванию (реабсорбции). Реабсорбируется 99% Na^+, Cl^- и воды.

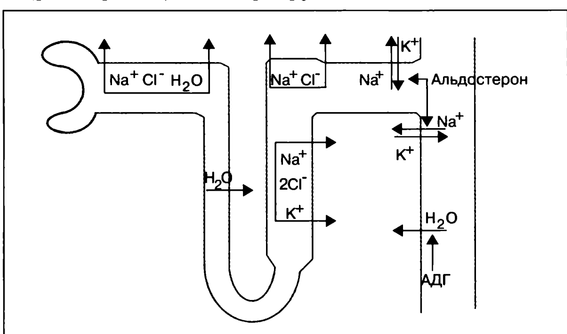


Рис. 61. Схема нефрона

Для того чтобы увеличить выведение из организма Na^+ и воды, наиболее целесообразно уменьшить их реабсорбцию.

В проксимальных канальцах реабсорбция фильтрата происходит через клетки эпителия и через промежутки между клетками эпителия (zonula occludens). Реабсорбируются ионы Na^+,

эквивалентное количество ионов Cl^-, некоторые другие ионы и связанная с ионами вода; осмотическое давление фильтрата остается таким же, как осмотическое давление плазмы крови.

В нисходящей части петли Генле реабсорбируется только вода; осмотическое давление фильтрата повышается, и в колене петли Генле (петля нефрона) оно в 4 раза выше, чем в проксимальных канальцах.

В **толстом сегменте восходящей части петли Генле** с помощью специальной транспортной системы (ко-транспортер) в апикальной мембране эпителиальных клеток происходит совместная реабсорбция (ко-транспорт) Na^+-K^+-$2Cl^-$. В базолатеральной мембране Na^+/K^+-АТФаза способствует удалению из клетки Na^+ и поступлению в клетку K^+. Через Cl^--каналы базолатеральной мембраны из клетки удаляются ионы Cl^-. Через K^+-каналы апикальной мембраны в просвет канальцев выделяются ионы K^+.

В результате создается люменопозитивный потенциал, по которому через межклеточные промежутки происходит добавочная реабсорбция Na^+, а также реабсорбция Ca^{2+} и Mg^{2+}. Вода в этом отделе не реабсорбируется, и осмотическое давление фильтрата снижается.

В **начальном отделе дистальных канальцев** с помощью Na^+-Cl^--ко-транспортера апикальной мембраны совместно реабсорбируются ионы Na^+ и Cl^-; вода не реабсорбируется (zonula occludens в этом отделе непроницаема для воды); происходит еще большее разведение фильтрата (поэтому этот отдел называют «разводящим сегментом»).

В дистальных канальцах под влиянием паратгормона реабсорбируются ионы Ca^{2+}.

В **конечном отделе дистальных канальцев** и **корковом отделе собирательных трубок** реабсорбция Na^+ сопряжена с секрецией (выделением в просвет канальцев) ионов K^+. Чем больше реабсорбируются ионы Na^+, тем больше выделяется K^+ *(рис. 62)*. Этот процесс стимулирует гормон коры надпочечников — альдостерон.

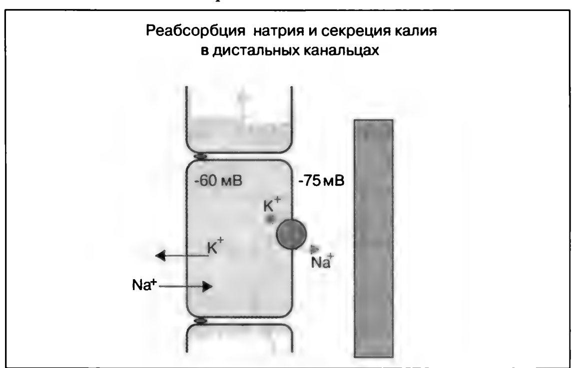


Рис. 62. Реабсорбция натрия и секреция калия в дистальной части дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубок

Апикальная мембрана (в отличие от базальной мембраны) проницаема для Na^+. При реабсорбции Na^+ потенциал апикальной мембраны снижается, и это облегчает выделение K^+ в просвет канальцев. Альдостерон увеличивает количество Na-каналов и синтез Na^+/K^+-АТФазы базальной мембраны.

В эпителии клеток дистального отдела дистальных канальцев и коркового отдела собирательных трубочек базолатеральная мембрана непроницаема для ионов Na^+, и ее мембранный

потенциал равен примерно -75 мВ. Апикальная мембрана (обращена в просвет канальцев) проницаема для ионов Na^+; ионы Na^+ поступают в клетки эпителия, и потенциал апикальной мембраны уменьшается примерно до -60 мВ. Из клетки ионы Na^+ удаляются Na^+ K^+-АТФазой базолатеральной мебраны.

Концентрация ионов K^+ в клетке значительно выше, чем во внеклеточном пространстве. Ионы K^+ выделяются (секретируются) через апикальную мембрану в просвет канальцев по трансэпителиальному потенциалу (разница между потенциалами базолатеральной и апикальной мембран). Чем больше реабсорбируется Na^+, тем меньше потенциал апикальной мембраны, тем больше трансэпителиальный потенциал, тем больше секреция K^+. Таким же образом в дистальных канальцах увеличивается секреция Mg^{2+} и H^+.

Минералокортикоид альдостерон, действуя на внутриклеточные рецепторы эпителия этого отдела канальцев, стимулирует синтез белков, образующих Na^+-каналы апикальной мембраны, и молекул Na^+ K^+-АТФазы базолатеральной мебраны. Таким образом, альдостерон стимулирует реабсорбцию ионов Na^+ в дистальном отделе дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубочек; в связи с этим в этом отделе нефрона увеличивается секреция K^+.

В **собирательных трубках** под влиянием гормона задней доли гипофиза — вазопрессина (антидиуретический гормон) реабсорбируется вода. Вазопрессин секретируется гипофизом в ответ на:

1) повышение осмолярности плазмы крови;
2) снижение объема крови.

Вазопрессин действует на V_2-рецепторы базолатеральной мембраны эпителия собирательных трубок; через G_S-белки активируется аденилатциклаза, повышается уровень цАМФ, активируется проеинкиназа А, которая фосфорилирует протеины, транспортирующие везикулы с водными каналами (аквапоринами) к апикальной мембране клеток эпителия собирательных трубок. В апикальной мембране увеличивается количество водных каналов, и вода переходит из просвета собирательных трубок в окружающую ткань, так как осмотическое давление межклеточной жидкости в окружающей ткани значительно выше, чем осмотическое давление в просвете собирательных трубок (за счет реабсорбции ионов в восходящей части петли Генле).

В проксимальных канальцах реабсорбируется примерно 65% Na^+ фильтрата, в восходящей части петли Генле — 20%, в начале дистальных канальцев — 10%, в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок — 5% Na^+ фильтрата.

По натрийуретическому эффекту диуретики делят:

1) на высокоэффективные (выводят более 15% Na^+ фильтрата);
2) средней эффективности (выводят 5—10% Na^+ фильтрата);
3) малоэффективные (выводят менее 5% Na^+ фильтрата).

Если нарушить реабсорбцию Na^+, в проксимальных канальцах компенсаторно увеличивается реабсорбция Na^+ в восходящей части петли Генле и дистальных канальцах.

Наиболее эффективно выводят из организма ионы Na^+ диуретики, которые нарушают реабсорбцию Na^+ в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики). Диуретики, действующие в начале дистальных канальцев, являются препаратами средней эффективности. Препараты, которые действуют в конечной части дистальных канальцев — слабые диуретики.

Классификация диуретиков представлена на *рис. 63*.

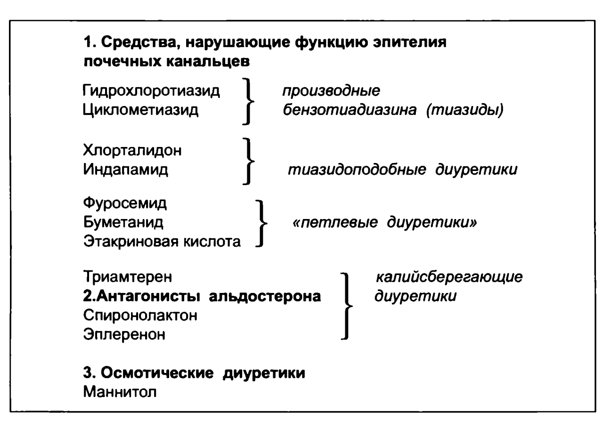


Рис. 63. Классификация диуретиков

31.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Препараты этой группы угнетают транспортные системы эпителия почечных канальцев, нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и других ионов и таким образом способствуют их выведению из организма. Вместе с ионами выводится вода.

Производные бензотиадиазина (тиазиды) и тиазидоподобные диуретики

Производные бензотиадиазина (тиазиды) и тиазидоподобные диуретики, действуя на ко—транспортер Na^+-Cl^- в апикальной мембране эпителия начального отдела дистальных канальцев («разводящий сегмент»), нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- и таким образом увеличивают выведение Na^+ и Cl^- из организма. В связи с выведением NaCl такие вещества называют салуретиками (от англ. sal — соль).

При нарушении реабсорбции Na^+ в начале дистальных канальцев больше Na^+ поступает в конечный отдел дистальных канальцев и корковый отдел собирательных трубок, где часть ионов Na^+ реабсорбируется. В ответ в этом отделе нефрона увеличивается секреция K^+, Mg^{2+} и H^+; эти ионы выводятся, в результате развивается гипокалиемия, гипомагниемия, метаболический алкалоз. Вместе с ионами Na^+, Cl^-, K^+, Mg^{2+} выводится вода.

Увеличивается реабсорбция ионов Ca^{2+} в дистальных канальцах (механизм недостаточно ясен), и поэтому снижается содержание ионов Ca^{2+} в фильтрате; уменьшается выведение Ca^{2+}. Это может сопровождаться повышением содержания Ca^{2+} в крови (гиперкальциемия).

Задерживается также выведение мочевой кислоты. Тиазиды и тиазидоподобные диуретики, как и мочевая кислота, путем активного транспорта секретируются в проксимальных канальцах с помощью одних и тех же транспортных систем. При секреции диуретиков секреция мочевой кислоты уменьшается; увеличивается концентрация мочевой кислоты в крови (гиперурикемия); это может приводить к обострению подагры.

Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide; дихлотиазид, гипотиазид) — диуретик средней эффективности. Назначается внутрь; длительность действия — 8—12 ч. Применяют гидрохлоротиазид для уменьшения отеков при сердечной недостаточности, заболеваниях почек. В этих случаях гидрохлоротиазид назначают по 0,025—0,05 г 2 раза в сутки. При недостаточном диуретическом эффекте препарат комбинируют с фуросемидом (разная локализация действия).

Гидрохлоротиазид (гипотиазид) особенно часто применяют в качестве антигипертензивного средства. Гидрохлоротиазид способствует выведению избыточных количеств Na^+ и поэтому снижает повышенное артериальное давление и усиливает действие других антигипертензивных средств. В качестве антигипертензивного средства гидрохлоротиазид назначают по 0,025 г 1 раз в сутки. При более высоких дозах увеличивается диуретический, но не антигипертензивный эффект. Кроме того, гидрохлоротиазид применяют при несахарном диабете для **уменьшения диуреза** (механизм неясен), особенно при нефрогенном несахарном диабете, когда десмопрессин малоэффективен.

Применяют гидрохлоротиазид и при уролитиазе (мочекаменная болезнь). Гидрохлоротиазид снижает содержание Ca^{2+} в почечном фильтрате и таким образом препятствует образованию нерастворимых кальциевых солей.

Побочные эффекты гидрохлоротиазида:

- сонливость, головная боль, слабость;
- ортостатическая гипотензия;
- сухость во рту, жажда, тошнота, рвота, диарея;
- нарушение ионного баланса:
    - —гипонатриемия;
    - —гипокалиемия (аритмии, мышечная слабость);
    - —гипомагниемия (аритмии, спазмы скелетных мышц);
    - —гиперкальциемия;
    - —гипофосфатемия;
    - —гипохлоремический алкалоз;
- гиперурикемия (возможно обострение подагры);
- снижение толерантности к глюкозе, возможна гипергликемия;
- повышение уровня ЛПНП в плазме крови;
- нейтропения;
- снижение сексуальной активности у мужчин, импотенция (проходит после окончания лечения);
- аллергические реакции.

Для уменьшения гипокалиемии и гипомагниемии внутрь или внутривенно назначают **калия и магния аспарагинат** (Potassium and magnium aspartate; панангин, аспаркам).

Циклопентиазид (Cyclopenthiazide; циклометиазид) в 50 раз активнее гидрохлоротиазида, то есть применяется в дозах, которые в 50 раз меньше, чем дозы гидрохлоротиазида (0,5 мг для циклопентиазида и 25 мг для гидрохлоротиазида). Эффективность препаратов примерно одинакова.

В связи с тем что тиазиды задерживают выведение кальция, эти препараты полезны при нефролитиазе и остеопорозе.

Противопоказаны тиазиды при подагре, дислипидемии, мужчинам, ведущим активную половую жизнь.

К **тиазидоподобным диуретикам** относятся хлорталидон, клопамид, индапамид.

Хлорталидон (Chlortalidone; оксодолин, гигротон) — тиазидоподобное соединение; производное фталимидина. Отличается длительностью действия — до 3 суток.

К хлоробензамидам относят индапамид.

Индапамид (Indapamide; арифон) действует в кортикальном отделе петли Генле; нарушает реабсорбцию и выводит Na^+, Cl^-, Ca^{2+} и Mg^{2+}. Индапамид оказывает диуретическое и прямое сосудорасширяющее действие в отношении системных и почечных артерий (слабый блокатор кальциевых каналов). В отличие от гидрохлоротиазида повышает скорость клубочковой фильтрации. Снижает артериальное давление в субдиуретических дозах. Не влияет на углеводный и липидный обмен. В дозе 2,5 мг оказывает выраженное гипотензивное действие с минимальным диуретическим эффектом. Назначают индапамид внутрь 1 раз в сутки ($t_{1/2}$ — 14 ч) при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности.

Петлевые диуретики

Петлевые диуретики — фуросемид, буметанид, этакриновая кислота — превосходят по эффективности тиазиды и тиазидоподобные соединения. Действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле, нарушая совместную реабсорбцию (ко-транспорт) Na^+-K^+-$2Cl^-$, а также реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+}. Указанные ионы вместе с водой выводятся из организма. Выведение мочевой кислоты задерживается.

Снижение реабсорбции ионов в толстом сегменте петли Генле уменьшает осмотическое давление в межклеточной жидкости окружающей ткани. В связи с этим уменьшается реабсорбция воды в собирательных трубках. Это также обеспечивает высокую диуретическую эффективность петлевых диуретиков.

Фуросемид (Furosemid; лазикс) — производное сульфамоилантраниловой кислоты. Один из наиболее эффективных диуретиков и натрийуретиков быстрого и короткого действия. Выводит около 20 Na^+ фильтрата. Средняя терапевтическая доза — 40 мг. При назначении внутрь действует примерно через 30 мин в течение 4—6 ч. При внутривенном введении действие начинается через 15 мин и продолжается 2—3 ч.

Показания к применению:

1) острый отек легких вследствие левожелудочковой недостаточности (внутривенное введение);
2) периферические отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек;
3) артериальная гипертензия (в основном при гипертензивных кризах). Быстрое гипотензивное действие фуросемида обусловлено уменьшением объема плазмы крови. При систематическом применении фуросемида объем плазмы крови восстанавливается почти до исходного уровня и гипотензивный эффект определяется расширением кровеносных сосудов, которое связано с выведением избытка Na^+;
4) для выведения токсических веществ из организма (метод форсированного диуреза).

При недостаточном диуретическом эффекте препарат комбинируют с тиазидами (разная локализация действия).

Так как фуросемид действует коротко, для этого препарата особенно характерен синдром рикошета — после окончания действия фуросемида экскреция натрия снижается ниже исходного уровня. Поэтому при систематическом применении фуросемида рекомендуют назначать его 2 раза в день.

Побочные эффекты фуросемида:

- учащенное мочеиспускание;
- слабость, головокружение;
- сухость во рту, тошнота;
- гипокалиемия (меньше, чем при применении тиазидов), гипомагниемия, гипокальциемия, гиперурикемия, гиперкальциурия (противопоказан при уролитиазе);
- гипергликемия;
- ухудшение слуха (изменяет ионный состав эндолимфы);
- парестезии, фотосенсибилизация кожи, кожные высыпания.

Фуросемид противопоказан при подагре.

Буметанид (Bumetanide) сходен по строению и действию с фуросемидом. В 40 раз активнее фуросемида (назначается в дозе 1 мг). Вводят внутримышечно или внутривенно. Длительность действия — 6–8 ч.

Этакриновая кислота (Etacrynic acid; урегит) существенно отличается от фуросемида по химической структуре (производное феноксиуксусной кислоты), но сходна с фуросемидом по действию и эффективности. Действует несколько продолжительнее (при назначении внутрь — 6–8 ч). В большей степени нарушает слух; обладает раздражающими свойствами.

31.2. Калийсберегающие диуретики

Препараты этой группы — триамтерен, спиронолактон, эплеренон — действуют в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок. Нарушают реабсорбцию ионов Na^+. Триамтерен непосредственно блокирует Na^+-каналы. Спиронолактон и эплеренон блокируют альдостероновые рецепторы и таким образом нарушают действие альдостерона.

При нарушении реабсорбции Na^+ в этом отделе канальцев уменьшается секреция ионов K^+, Mg^{2+} и H^+.

Таким образом, препараты этой группы увеличивают выведение из организма Na^+ и задерживают выведение K^+, Mg^{2+} и H^+. В связи с уменьшением секреции H^+ возможен метаболический ацидоз.

Триамтерен (Triamteren) — слабый диуретик; назначается внутрь; действует 12 ч. Применяют триамтерен при гипокалиемии, а также в комбинациях с диуретиками, которые способствуют выведению K^+ и Mg^{2+} из организма (тиазиды, тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики).

Побочные эффекты триамтерена:

- тошнота, головная боль;
- гиперкалиемия, гипермагниемия;
- брадикардия;
- парестезии;
- судороги ног.

С триамтереном сходен по свойствам амилорид (Amiloride), действует более продолжительно — до 24 ч.

Спиронолактон (Spironolactone; верошпирон, альдактон), блокируя альдостероновые рецепторы, препятствует действию альдостерона и таким образом увеличивает выведение Na^+ и задерживает выведение K^+; уменьшается также экскреция Mg^{2+}. Спиронолактон — диуретик

умеренной эффективности. Величина диуретического эффекта повышается при повышении уровня альдостерона. В организме спиронолактон превращается в активный метаболит — канренон, $t_{1/2}$ которого — 18—24 ч. Диуретический эффект спиронолактона развивается в течение 2—3 дней и сохраняется 2—3 дня после прекращения лечения.

Показания к применению спиронолактона:

1) первичный гиперальдостеронизм, отеки;
2) артериальная гипертензия;
3) застойная сердечная недостаточность (задерживает развитие фиброза миокарда);
4) в качестве корректора диуретиков, которые вызывают гипокалиемию и гипомагниемию.

Побочные эффекты спиронолактона:

- тошнота, рвота, диарея, головная боль;
- гиперкалиемия, спазмы скелетных мышц;
- импотенция, гинекомастия, нарушения менструального цикла (блокада андрогенных и гестагенных рецепторов);
- кожные сыпи.

Эплеренон (Eplerenone) — производное спиронолактона. По сравнению со спиронолактоном менее активен, но блокирует рецепторы минералокортикоидов более избирательно; практически не влияет на андрогенные и гестагенные рецепторы. Назначают эплеренон внутрь 2 раза в сутки при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, после перенесенного инфаркта миокарда.

31.3. Осмотические диуретики

Маннитол (Mannitol; маннит) — соединение, которое почти не проникает через биологические мембраны (неэффективен при назначении внутрь). Вводят маннитол внутривенно в виде инфузии 10—20% раствора в значительных дозах (0,5 г/кг). Повышается осмотическое давление плазмы крови, в связи с чем происходит дегидратация тканей мозга, глаз (маннитол не проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры). Таким образом, маннитол оказывает **дегидратирующее** действие.

Маннитол снижает внутричерепное давление и внутриглазное давление через 15 мин от начала инфузии; эффект сохраняется 3—6 ч после окончания инфузии. При глаукоме терапевтический эффект маннитола проявляется через 30—60 мин; длительность действия — 6—8 ч.

При проникновении в межклеточное пространство маннитол может вызывать дегидратацию клеток (не проникает внутрь клеток) и увеличение объема межклеточной жидкости. Поэтому введение маннитола может ухудшить интерстициальный отек легких при левожелудочковой сердечной недостаточности.

В связи с повышением осмотического давления при действии маннитола увеличивается объем плазмы крови и нагрузка на сердце (не рекомендуют при сердечной недостаточности).

Маннитол — высокоэффективный диуретик. Почти не метаболизируется в организме и путем фильтрации выделяется в почечные канальцы. Так как маннитол в почечных канальцах не реабсорбируется, в канальцах повышается осмотическое давление. Это препятствует реаб-

сорбции воды в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных трубках.

Из-за нарушения реабсорбции воды происходит разведение фильтрата, снижается концентрация в фильтрате ионов Na^+, Cl^-, увеличивается разница между концентрацией Na^+, Cl^- в просвете канальцев и в окружающей ткани и поэтому нарушается реабсорбция этих ионов.

Таким образом, маннитол первично нарушает реабсорбцию воды и вторично — реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^-. Маннитол — эффективный акваретик и слабый натрийуретик.

В связи с указанным механизмом действия маннитол эффективен при олигурии (уменьшенном мочеотделении), обусловленной снижением фильтрации плазмы крови в почечных клубочках, которое может быть связано с уменьшением артериального давления, с кровопотерей, травмами, ожогами. В этих случаях в почечных канальцах резко активируется реабсорбция и почти весь фильтрат реабсорбируется в проксимальных канальцах, дистальные отделы канальцевого аппарата остаются сухими. При этом неэффективны даже такие диуретики, как фуросемид. Диурез можно восстановить только с помощью осмотических диуретиков, из которых на практике используют в основном маннитол.

Показания к применению маннитола: отек мозга, тяжелые приступы глаукомы, операции по поводу глаукомы, олигурия при травмах, ожогах.

Маннитол можно использовать в качестве препарата для форсированного диуреза при отравлениях веществами, которые выводятся через почки. В отличие от фуросемида маннитол относительно мало изменяет ионный баланс. При использовании маннитола для ускоренного выведения токсических веществ полезным оказывается разведение клубочкового фильтрата: уменьшается концентрация токсического вещества в фильтрате, снижается повреждающее действие вещества на эпителий канальцев и реабсорбция токсического вещества.

Однако в связи с увеличением объема плазмы крови маннитол повышает нагрузку на сердце. Это ограничивает применение маннитола, так как многие отравления сопровождаются сердечной недостаточностью.

Побочные эффекты маннитола:

- повышение объема циркулирующей крови;
- сухость во рту, жажда;
- тахикардия;
- мышечная слабость;
- судорожные реакции.

31.4. Другие диуретические средства

Ингибиторы карбоангидразы. Ацетазоламид (Acetazolamide; диакарб) ингибирует карбоангидразу и снижает количество H^+, необходимое для обмена Na^+ H^+ в проксимальных канальцах почек. В связи с этим в проксимальных канальцах нарушается реабсорбция Na^+, HCO_3 (но не Cl^-; выделение Cl^- задерживается, возможен гиперхлоремический ацидоз). Выведение $NaHCO_3$ увеличивается. Увеличивается секреция K^+ в дистальных канальцах. Ацетазоламид оказывает слабое диуретическое действие.

В связи с ингибированием карбоангидразы тканей глаз ацетазоламид уменьшает продукцию внутриглазной жидкости; в связи с ингибированием карбоангидразы мозга уменьшает продукцию спинномозговой жидкости.

В качестве диуретика ацетазоламид используют редко. Применяют ацетазоламид внутрь при глаукоме, при эпилепсии (petit mal), а также при горной болезни (тошнота, головная боль, головокружение, бессонница, дезоориентация; связаны с отеком и изменением ионного баланса мозга) для сокращения времени акклиматизации.

Побочные эффекты ацетазоламида:

- жажда;
- нарушения вкуса, тошнота, рвота, диарея;
- метаболический ацидоз, мышечная слабость;
- головная боль, головокружение;
- парестезии;
- снижение либидо.

Из ингибиторов карбоангидразы только в глазной практике (при глаукоме) в виде глазных капель используют **дорзоламид** (Dorzolamide; трусопт) и **бринзоламид** (Brinzolamide).

Ксантины — диметилксантины **теобромин** (Theobromine) и **теофиллин** (Theophylline), триметилксантин **кофеин** (Caffeine) — оказывают диуретическое действие, так как:

1) увеличивают сердечный выброс, расширяют сосуды почек и в связи с этим увеличивают скорость клубочковой фильтрации;
2) нарушают реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах.

В качестве диуретиков эти соединения обычно не используются. Диуретическое их действие расценивают как сопутствующий эффект.

Растительные диуретические средства

Толокнянки листья (folia Uvae ursi; медвежье ушко) содержат гликозиды — арбутин и метиларбутин, из которых под влиянием арбутазы высвобождается гидрохинон, обладающий мочегонным и противомикробным свойствами. Дубильные вещества, которые содержатся в растении, оказывают противовоспалительное действие. Настой или отвар листьев толокнянки применяют в качестве мочегонного, противомикробного и противовоспалительного средства при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря (циститах) и мочевыводящих путей.

Ортосифона тычиночного листья (folia Orthosiphon staminei; почечный чай) содержат гликозид ортосифонин, сапонины, эфирное масло. Настой листьев ортосифона оказывает умеренное мочегонное и спазмолитическое действие. Назначают внутрь при отеках, холецистите.

Брусники листья (folia Vitisidaea) содержат гликозид арбутин, флавонолы, органические кислоты. Настой или отвар листьев брусники при назначении внутрь оказывает мочегонное и урикозурическое действие. Применяют при отеках и мочекаменной болезни.

Хвоща полевого трава (herba Equiseti arvensis) содержит кремниевую и яблочную кислоты, вяжущие вещества, сапонины, минеральные соли. Отвар травы хвоща полевого обладает диуретическим, противовоспалительным, противомикробным и кровоостанавливающим свойствами. Соли кремниевой кислоты, которые содержатся в препарате, препятствуют кристаллизации мочевых конкрементов. Применяют отвар травы хвоща полевого при отеках, инфекциях мочевыводящих путей, камнях в почках и мочевом пузыре, при кровотечениях; наружно — при лечении ран и ожогов.

Можжевельника плоды (fructus Juniperi) содержат органические кислоты, сахара, эфирное масло, при действии которого увеличивается фильтрация в почечных клубочках и нарушается реабсорбция Na^+ и Cl^- в почечных канальцах. Настой плодов можжевельника оказывает мочегонное и желчегонное действие, стимулирует секрецию желудочного сока. Применяют при отеках, пиелитах, циститах. При острых воспалительных заболевания почек противопоказан.

Василька синего цветки (flores Centaureae cyani) содержат гликозиды (антоцианы), дубильные вещества. В качестве диуретического средства назначают внутрь настой цветков василька синего.

Росянки трава (herba Droserae longifoliae) содержит вещества, которые оказывают диуретическое и противомикробное действие. Настой травы росянки применяют при пиелонефритах, циститах.

Марены красильной корни (radices Rubiae tinctorum) содержат вещества, которые оказывают диуретическое и спазмолитическое действие, а при мочекаменной болезни способствуют более быстрому и безболезненному выделению мелких конкрементов, разрыхлению камней, состоящих из фосфорнокислого кальция и магния. Экстракт марены красильной в таблетках применяют при мочекаменной болезни.

Цистон (Cyston) — таблетки, содержащие экстракты марены красильной, камнеломки, циперуса, соломоцвета, вернонии. Обладает диуретическим, спазмолитическим и антибактериальным свойствами. Применяют при инфекциях мочевыводящих путей, при мочекаменной болезни.

Глава 32. Противоатеросклеротические средства

Атеросклероз кровеносных сосудов связывают с повышением в крови холестерина и триглицеридов, а также с повреждением эндотелия сосудов.

Холестерин входит в состав клеточных мембран. Наибольшие количества холестерина синтезируются в печени, коре надпочечников, репродуктивных органах и кишечнике.

Холестерин и триглицериды циркулируют в крови в составе липопротеинов, которые включают также эфиры холестерина, фосфолипиды и апопротеины.

Основные типы липопротеинов — хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) *(рис. 64)*.

Липопротеины	Диаметр (нМ)	Холестерин (%)	Триглицериды (%)	Атерогенность
ХМ	80-500	6	90	−
ЛПОНП	30-80	17	55	+
ЛППП	25-35	30	40	++
ЛПНП	18-28	55	8	+++
ЛПВП	5-12	20	5	Антиатерогенны

Рис. 64. Сравнительные свойства липопротеинов

Основные носители холестерина — ЛПНП; они на 55% состоят из холестерина и эфиров холестерина. ЛПНП образуются из ЛППП, а ЛППП — из ЛПОНП.

В норме ЛПНП выполняют полезную роль: являются «разносчиками» холестерина, который необходим всем клеткам для образования клеточных мембран. Кроме того, из холестерина синтезируются глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны. В печени из холестерина образуются желчные кислоты.

Для усвоения холестерина в клетках синтезируются рецепторы ЛПНП. Эти рецепторы встраиваются в клеточные мембраны. Циркулирующие в крови ЛПНП соединяются с рецепторами, после чего происходит рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП (поглощение ЛПНП

клетками). В клетках из ЛПНП высвобождается холестерин, который используется по назначению. При достаточном поступлении холестерина синтез рецепторов ЛПНП прекращается.

Образование ЛПНП показано на *рис. 65*. В стенке кишечника пищевые холестерин и триглицериды участвуют в образовании ХМ, которые через лимфатические сосуды попадают в общий кровоток. В сосудах скелетных мышц и жировой ткани ХМ подвергаются действию липопротеинлипазы эндотелия сосудов и составляющие их триглицериды расщепляются; высвобождаемые жирные кислоты проникают в мышечные и жировые клетки.

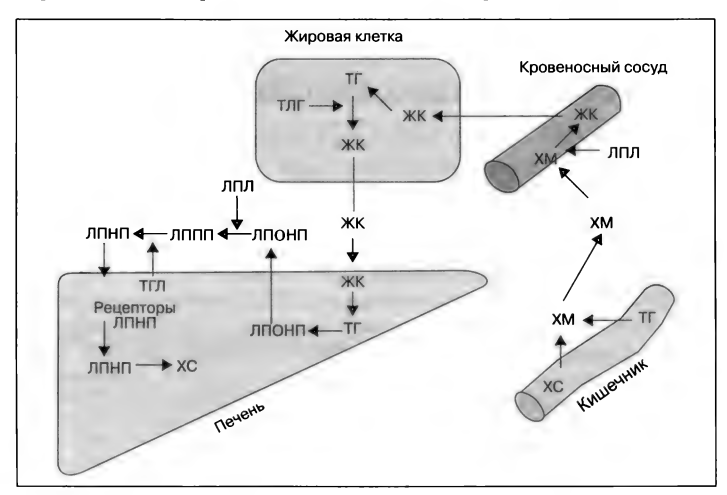


Рис. 65. Метаболизм липопротеинов

В мышцах окисление жирных кислот обеспечивает энергию, необходимую для сокращений (образование АТФ).

В жировой ткани жирные кислоты участвуют в образовании триглицеридов.

Под влиянием триглицеридлипазы триглицериды расщепляются с образованием жирных кислот, которые выделяются из жировых клеток и в печени участвуют в образовании триглицеридов, входящих в состав ЛПОНП.

После высвобождения из печени ЛПОНП под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов превращаются в ЛППП, из которых при участии триглицеридлипазы печени образуются ЛПНП.

ЛПНП и их предшественники могут способствовать развитию атеросклероза кровеносных сосудов при:

1) повышении их уровня в крови (при гиперлипопротеинемии);
2) модификации ЛПНП (окисление и др.);
3) повреждении эндотелия кровеносных сосудов.

Ранним ответом на повышение уровня холестерина в плазме крови является экспрессия молекул адгезии для моноцитов в эндотелии сосудов. Р-селектины и Е-селектины обеспечивают

временную связь моноцитов с эндотелием (rolling моноцитов). Интегрины моноцитов VCAM-1 и ICAM-1 обеспечивают связь моноцитов с клетками эндотелия и способствуют проникновению моноцитов через межклеточные промежутки в субинтиму, где моноциты превращаются в макрофаги. Макрофаги выделяют ферменты (липоксигеназы, миелопероксидазы и др.), которые могут способствовать окислению ЛПНП.

ЛПНП проникают в стенки сосудов, задерживаются в интиме сосудов (содержат апопротеин В-100, обладающий аффинитетом к гликоаминогликанам интимы) и поглощаются макрофагами путем рецептор-зависимого эндоцитоза через рецепторы ЛПНП. Этот процесс ограничен обратной отрицательной связью (прекращение синтеза рецепторов ЛПНП).

При изменении химической структуры ЛПНП (в частности, при их окислении) рецепторы ЛПНП «не узнают» измененные ЛПНП. Однако макрофаги поглощают ЛПНП через скавенджер-рецепторы. В этом случае обратная отрицательная связь отсутствует и макрофаги поглощают ЛПНП без ограничения, увеличиваются в размерах и превращаются в «пенистые клетки», которые в конце концов разрушаются, а высвобождаемые холестерин и триглицериды участвуют в образовании атеросклеротической бляшки.

Кроме того, окисленные ЛПНП повышают адгезию моноцитов к клеткам эндотелия, оказывают цитотоксическое действие на клетки эндотелия, стимулируют миграцию гладкомышечных клеток сосудов в область атеросклеротических бляшек, повышают активность тромбоцитов, снижают сосудорасширяющее действие NO.

Особую роль выполняют ЛПВП (липопротеины высокой плотности; синтезируются в печени). Несмотря на то что они примерно на 20% состоят из холестерина, эти липопротеины **препятствуют развитию атеросклероза**. В связи с малыми размерами ЛПВП легко проникают через неповрежденный эндотелий, не задерживаются в интиме сосудов (не содержат апопротеин В-100), с помощью специального транспортера поглощают избыток неэстерифицированного холестерина и удаляют его из интимы сосудов. ЛПВП удаляют также избыток холестерина из макрофагов, препятствуя образованию пенистых клеток.

При участии лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (LCAT) в ЛПВП образуются эфиры холестерина, которые в печени с помощью специального белка-переносчика передаются ЛПОНП. В связи с этим при снижении уровня ЛПОНП уровень ЛПВП может повышаться.

Кроме того, ЛПВП за счет действия ферментов, связанных с их апопротеинами (в частности, с апопротеином А-1) и фосфолипидами:

- препятствуют адгезии моноцитов к эндотелию сосудов (снижают образование молекул адгезии) и за счет этого снижают уровень макрофагов в интиме сосудов и оказывают противовоспалительное действие;
- препятствуют окислению ЛПНП и повреждающему действию окисленных ЛПНП на эндотелий;
- стимулируют продукцию эндотелиальными клетками NO и простациклина и в связи с этим препятствуют агрегации тромбоцитов.

Снижение уровня ЛПВП — фактор риска в отношении атеросклероза, ишемической болезни сердца.

Противоатеросклеротические средства делят на:

1) средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов в плазме крови;
2) антиоксиданты.

32.1. Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов (гиполипидемические средства)

Эти средства применяют при повышенном уровне атерогенных липопротеинов в плазме крови, то есть при гиперлипопротеинемиях.

Различают первичные и вторичные гиперлипопротеинемии. Первичные гиперлипопротеинемии связаны с генетическими нарушениями и обычно встречаются у всех членов семьи (семейные гиперлипопротеинемии). Одна из самых тяжелых форм — семейная моногенная гиперхолестеринемия, связанная с отсутствием гена, ответственного за синтез рецепторов ЛПНП.

Вторичные гиперлипопротеинемии развиваются при ряде заболеваний (сахарный диабет, нефротический синдром, гипотиреоз и др.), а также при постоянном применении некоторых лекарственных веществ (тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы). В каждом случае спектр атерогенных липопротеинов различен. В то же время для унификации выделяют следующие типы гиперлипопротеинемий:

- I – ХМ;
- II a – ЛПНП;
- II b – ЛПНП + ЛПОНП;
- III – ЛППП;
- IV – ЛПОНП;
- V – ХМ + ЛПОНП.

Из средств, снижающих уровень атерогенных липопротеинов, выделяют:

1) статины (ингибиторы 3-гидрокси-3—метилглутарилкоэнзима А редуктазы);
2) секвестранты желчных кислот;
3) средства, нарушающие всасывание холестерина;
4) никотиновую кислоту (ниацин);
5) фибраты (производные фиброевой кислоты).

Статины

Статины — **ловастатин** (Lovastatin; мевакор), **симвастатин** (Simvastatin; зокор), **правастатин** (Pravastatin; липостат), **флувастатин,** (Fluvastatin; лескол), **аторвастатин** (Atorvastatin; липримар), **розувастатин** (Rosuvastatin) — нарушают начальный этап синтеза холестерина в печени (ингибируют 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу).

Это ведет к снижению уровня холестерина в печени. Для получения необходимого холестерина гепатоциты синтезируют рецепторы ЛПНП, увеличивается рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП, уровень ЛПНП в плазме крови снижается.

Статины — наиболее эффективные гиполипидемические средства. При систематическом применении могут снижать холестерин ЛПНП на 40%. При применении статинов умеренно снижаются уровни ЛПОНП и ЛППП и несколько повышается (на 4—10%) уровень ЛПВП .

Помимо благоприятного влияния на уровни липопротеинов статины:

- ингибируют адгезию моноцитов к эндотелию;
- повышают защитную функцию эндотелия (повышают продукцию NO и вызывают вазодилатацию);

- ингибируют генерацию супероксидного аниона и окисление ЛПНП;
- ингибируют экспрессию скавенджер-рецепторов макрофагов и снижают аккумуляцию холестерина в макрофагах;
- снижают продукцию макрофагами матриксных металлопротеиназ, разрушающих фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки; повышают стабильность атеросклеротических бляшек;
- снижают свертываемость крови (снижают активность протромбина);
- оказывают противовоспалительное действие (атеросклероз — воспалительное заболевание сосудов).

При систематическом применении статины снижают смертность после перенесенного инфаркта миокарда, уменьшают риск инсульта головного мозга.

Применяют статины в основном при IIа типе гиперлипопротеинемии. Назначают внутрь 1 раз в сутки на ночь, так как ночью активируется синтез холестерина.

Побочные эффекты статинов:

- головная боль;
- тошнота, рвота, боли в животе, диарея;
- нарушения функции печени;
- кожные высыпания;
- миопатия (сопровождается повышением в крови креатинфосфокиназы), проявляется миозитом, болями в мышцах конечностей (миалгии), особенно при напряжении мышц; в редких случаях возможен рабдомиолиз (разрушение мышечных волокон).

Статины нельзя комбинировать с фибратами, которые вызывают сходную миопатию. По той же причине не рекомендуют сочетать статины с никотиновой кислотой.

Секвестранты желчных кислот

Колестирамин (Colestiramine; холестирамин) — анионообменная смола, катионный полимер, который при назначении внутрь связывает (секвестрирует) отрицательно заряженные молекулы желчных кислот в кишечнике и препятствуют их всасыванию.

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина, выделяются с желчью в двенадцатиперстную кишку, участвуют в эмульгировании липидов, необходимом для их всасывания, а затем 98% желчных кислот всасываются в кишечнике и вновь поступают в печень.

При связывании желчных кислот в кишечнике нарушается их реабсорбция. В качестве реакции на это увеличивается образование желчных кислот в печени из холестерина. Кроме того, из-за связывания желчных кислот нарушается всасывание пищевого холестерина *(рис. 66)*.

Все это ведет к снижению уровня холестерина в печени. В ответ на это в гепатоцитах синтезируются рецепторы ЛПНП, увеличивается рецептор-зависимый эндоцитоз циркулирующих ЛПНП, уровень ЛПНП в плазме крови снижается. При этом уровни ЛППП и ЛПОНП (предшественники ЛПНП) временно повышаются.

Колестирамин применяют при IIа типе гиперлипопротеинемии. Назначают внутрь в виде порошка, разведенного в воде или соках, по 4—5 г 2—3 раза в сутки. Не рекомендуют применять этот препарат при IIb, III, IV типах гиперлипопротеинемии (из-за повышения уровней ЛПОНП и ЛППП).

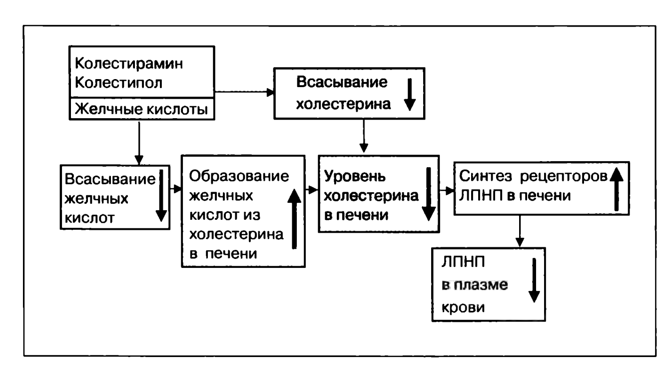


Рис. 66. Механизм действия секвестрантов желчных кислот

С колестирамином по свойствам сходен колестипол (Colestipol).

При применении секвестрантов желчных кислот уровень холестерина ЛПНП снижается в среднем на 20%. Так как механизм их действия имеет сходство с действием статинов, эти лекарственные средства часто комбинируют. При комбинировании секвестрантов желчных кислот и статинов уровень холестерина ЛПНП может снижаться на 60%.

Побочные эффекты секвестрантов желчных кислот:

- тошнота, констипация, метеоризм (нарушение всасывания жиров, раздражающее действие желчных кислот);
- нарушение всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов (нарушение всасывания витамина К может способствовать кровотечениям);
- нарушение всасывания в кишечнике лекарственных средств (дигоксина, варфарина). Другие препараты следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после секвестрантов желчных кислот.

Вещества, замедляющие всасывание холестерина

В тонкий кишечник холестерин поступает с пищей и выделяется в составе желчи. Холестерин после эмульгирования желчными кислотами образует смешанные липидные мицеллы и 30—40% холестерина всасывается. Холестерин поступает в энтероциты, где под влиянием АХАТ (ACAT; ацетил-холестерин-ацилтрасфераза) образуются эфиры холестерина, которые входят в состав хиломикронов.

Эзетимиб (Ezetimibe; эзетрол) при назначении внутрь в стенке тонкого кишечника превращается в более активный глюкуронид, который в клетках эпителия тонкого кишечника (энтероциты) локализуется в щеточной кайме, связывается с белковым транспортером холестерина и замедляет всасывание холестерина. При этом эзетимиб не влияет на всасывание триглицеридов, жирорастворимых витаминов, желчных кислот.

Нарушая всасывание холестерина, эзетимиб снижает содержание холестерина в печени. В качестве реакции на это в гепатоцитах увеличивается количество рецепторов ЛПНП, проис-

ходит эндоцитоз ЛПНП и снижается их концентрация в плазме крови. Эзетимиб эффективен при гиполипопротеинемии II типа.

После приема внутрь пик действия препарата наступает через 2—3 ч. Эзетимиб подвергается энтерогепатической циркуляции, это обеспечивает длительное его действие ($t_{1/2}$ — 22—24 ч). Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки.

Систематическое применение эзетимиба в течение 2 недель снижает всасывание холестерина примерно на 50%. При этом холестерин ЛПНП снижается примерно на 20%. Особенно эффективен эзетимиб в сочетании со статинами (в сочетании с симвастатином эзетимиб снижает холестерин ЛПНП на 52%).

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (Nicotinic acid; ниацин) оказывает выраженное противоатеросклеротическое действие лишь в больших дозах (1,5—3 г в сутки). Это действие не связано с витаминной активностью никотиновой кислоты (никотинамид не обладает гиполипидемическими свойствами).

Никотиновая кислота угнетает триглицеридлипазу в жировых клетках и таким образом уменьшает образование жирных кислот из триглицеридов. Уменьшается поступление жирных кислот в печень, снижается образование триглицеридов в печени, нарушается синтез ЛПОНП (на 55% состоят из триглицеридов). Кроме того, никотиновая кислота оказывает непосредственное угнетающее влияние на синтез ЛПОНП и их выход из печени. В связи с этим в плазме крови снижаются уровни ЛПОНП и соответственно ЛППП, ЛПНП. Уровень ЛПВП никотиновая кислота повышает примерно на 30% (снижает катаболизм ЛПВП).

Никотиновая кислота может быть применена при II—V типах гиперлипопротеинемии. Однако в связи с выраженными побочными эффектами применяется в основном при IIb типе гиперлипопротеинемии.

Побочные эффекты никотиновой кислоты:

- гиперемия кожи лица, рук, чувство жара, кожный зуд (связаны с образованием и сосудорасширяющим действием простагландина I_2; могут быть уменьшены предварительным (за 30 мин) приемом ацетилсалициловой кислоты);
- артериальная гипотензия, сердцебиение, сердечные аритмии;
- гиперурикемия (возможно обострение подагры);
- нарушение целостности эпителия желудка, желудочные кровотечения, тошнота, рвота, диарея;
- нарушения функции печени;
- миопатия (повышение уровня креатинфосфокиназы);
- снижение толерантности к глюкозе.

Противопоказана никотиновая кислота при сахарном диабете, подагре, язвенной болезни, нарушениях функции печени.

Для уменьшения побочных эффектов никотиновой кислоты ее применяют в таблетках с замедленным высвобождением препарата (ретард-таблетки; препарат Эндурацин), из которых никотиновая кислота высвобождается в течение 6—8 ч.

Фибраты

Фибраты (производные фиброевой кислоты) стимулируют липопротеинлипазу и таким образом ускоряют превращение ЛПОНП в ЛППП; ускоряется также катаболизм ЛППП — содержание ЛПОНП и ЛППП в плазме крови снижается. Уровень ЛПНП может несколько снижаться, но может и повышаться *(табл. 12)*. В связи со снижением уровня ЛПОНП несколько повышается (на 6—18%) уровень ЛПВП.

Таблица 12. Влияние гиполипидемических средств на уровни липопротеинов

Препараты	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Ловастатин	↓	↓	↓↓↓	↑
Колестирамин	↑	↑	↓↓	—
Никотиновая кислота	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑
Гемфиброзил	↓↓	↓↓	↓↑	↑

Первым препаратом этой группы был клофибрат (Clofibrat; мисклерон). Однако в настоящее время клофибрат не применяют в связи с побочными эффектами. В частности, возможны образование камней в желчном пузыре, аритмии, диарея, боли в животе.

Гемфиброзил (Gemfibrozil; гевилон), **фенофибрат** (Fenofibrat), **безафибрат** (Bezafibrate), **ципрофибрат** (Ciprofibrat) назначают внутрь систематически, в основном при III и IV (реже при IIb) типах гиперлипопротеинемии. Безафибрат назначают 3 раза в сутки, гемфиброзил — 2 раза, фенофибрат и ципрофибрат — 1 раз в сутки.

Побочные эффекты этих препаратов выражены в меньшей степени, чем у клофибрата:

- анорексия (нарушение аппетита), тошнота, рвота;
- нарушения зрения;
- аритмии;
- импотенция;
- нарушения функции печени (холестатическая желтуха);
- миопатия (повышение уровня креатинфосфокиназы).

Фибраты нельзя комбинировать со статинами: при этом усиливаются проявления миопатии и вероятность рабдомиолиза.

32.2. Антиоксиданты

Антиоксиданты препятствуют окислению ЛПНП и таким образом предупреждают образование пенистых клеток.

Пробукол (Probucol) умеренно снижает холестерин ЛПНП, но еще в большей степени снижает уровень антиатерогенных ЛПВП. Таким образом, влияние пробукола на уровни липопротеинов не имеет существенной терапевтической ценности. В то же время у пробукола были обнаружены антиоксидантные свойства: препарат препятствует окислению ЛПНП. В связи с этим пробукол — один из немногих препаратов, который оказывает некоторый терапевтический эффект при моногенной семейной гиперхолестеринемии. Применение пробукола ограничено его аритмогенными свойствами.

Из других антиоксидантов при лечении атеросклероза может быть полезен **токоферол** (Tocoferol; витамин E). Терапевтический эффект антиоксидантов при лечении атеросклероза связан также с уменьшением образования перекисей липидов.

Известно, что перекиси липидов ингибируют простациклинсинтазу и таким образом снижают уровень простациклина (простагландин I_2). При этом повышается уровень тромбоксана A_2 (образуется так же, как простациклин, из циклических эндопероксидов) и активируется агрегация тромбоцитов *(с. 314)*. При агрегации тромбоцитов высвобождаются вещества, способствующие образованию атеросклеротических бляшек. В частности, тромбоциты высвобождают тромбоцитарный фактор роста, который способствует пролиферации гладкомышечных клеток и их миграции в атеросклеротические бляшки, где они участвуют в организации бляшек.

Развитию атеросклероза препятствует употребление в пищу мяса рыб и животных северных морей. В организме этих рыб вместо арахидоновой кислоты (эйкозатетраеновая кислота) функционирует эйкозапентаеновая кислота, из которой образуются простагландин I_3 и тромбоксан A_3. Простагландин I_3 по антиагрегантной активности сходен с простациклином, а тромбоксан A_3 значительно слабее тромбоксана A_2. В результате эйкозапентаеновая кислота препятствует агрегации тромбоцитов и повреждению интимы сосудов.

Эйконол (Euconolum), содержащий эйкозапентаеновую кислоту, назначают внутрь в капсулах. Оказывает гиполипидемическое, антиагрегантное действие. Применяют при гиперлипидемии, атеросклерозе, тромбозах.

Тиоктовая кислота (Thioctic acid; липамид) — кофермент окислительного декарбоксилирования α-кетокислот. Обладает антиоксидантными, гиполипидемическим, гепатопротекторным свойствами. Назначают тиоктовую кислоту внутрь или внутривенно при атеросклерозе коронарных сосудов, полинейропатии, при заболеваниях печени.

II.5. Средства, влияющие на функции органов пищеварения

Глава 33. Средства, влияющие на функции органов пищеварения

33.1. Средства, влияющие на аппетит

Аппетит, чувство голода связывают с активностью:

1) центра голода (расположен в латеральном гипоталамусе);
2) центра насыщения (вентромедиальный гипоталамус).

В центре голода отмечают высокую плотность норадренергических синапсов, в центре насыщения преобладают серотонинергические синапсы.

Средства, повышающие аппетит

Из лекарственных средств, повышающих аппетит, чаще всего используют **горечи** — препараты лекарственных растений, имеющие горький вкус. В качестве горечей применяют настой и настойку **травы полыни горькой** (herba Artemisiae absinthii), настои **травы золототысячника** (herba Centaurii), **корней одуванчика** (radices Taraxaci), **листьев вахты трехлистной** (folia Menyanthidis trifoliata; **трилистник водяной**, трифоль — Trifolium fibrini), **корневищ аира** (rhizomata Calami), **плодов кориандра** (fructus Coriander), **листьев подорожника большого** (folia Plantaginis majoris).

Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15—20 мин перед едой. Раздражая вкусовые рецепторы, горечи рефлекторно возбуждают центр голода. Кроме того, горечи увеличивают секрецию желудочного сока в ответ на действие пищевых веществ.

Настойка горькая (Tinctura amara) — сложная настойка травы золототысячника, корневищ аира, листьев трилистника, травы полыни, плодов кориандра. Назначают по 10—20 капель за 20—30 мин перед едой.

Инсулин, вырабатываемый β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, снижает уровень глюкозы в крови; в ответ на гипогликемию возбуждается центр голода.

Инсулин (Insulin); лекарственный препарат инсулина вводят обычно под кожу в порядке заместительной терапии при сахарном диабете. После инъекции инсулина в связи с временной гипогликемией может возникнуть сильное чувство голода (пациентам рекомендуют иметь при себе печенье, сахар для устранения чувства голода). Иногда небольшие дозы инсулина применяют в психиатрической практике у больных, которые отказываются от приема пищи.

Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенные средства (an — отрицание, orexis — голод) применяют при лечении ожирения, связанного с перееданием (алиментарное ожирение).

Ожирение — фактор риска в отношении атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа, желчнокаменной болезни, мочекаменной болезни, подагры, остеоартрита и ряда других заболеваний.

Лучшим терапевтическим средством при алиментарном ожирении является диета. Однако большинство людей с избыточной массой тела не могут длительно соблюдать диету из-за повышенного аппетита и нарушения механизмов насыщения. В этих случаях применяют анорексигенные средства.

Анорексигенные средства не излечивают ожирения, а лишь помогают соблюдать диету. Длительное применение анорексигенных средств ограничивают их побочные эффекты и возможность привыкания. После отмены анорексигенных средств аппетит значительно увеличивается. Без соблюдения диеты масса тела быстро восстанавливается и может быть больше исходной. Поэтому анорексигенные средства применяют лишь в тех случаях, когда без них нельзя обойтись.

Амфетамин (Amphetamine; фенамин) — фенилакиламин, сходный по строению с норадреналином, был одним из первых эффективных анорексигенных средств. Помимо выраженного психостимулирующего действия *(с. 178)*, амфетамин эффективно снижает чувство голода, увеличивает скорость насыщения.

Амфетамин стимулирует выделение норадреналина, нарушает обратный нейрональный захват норадреналина в центре голода и поэтому снижает активность этого центра. Аналогичным образом амфетамин действует на норадренергические синапсы симпатической иннервации (относится к симпатомиметикам; *с. 105*); усиливает стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды.

Эйфорию, вызываемую амфетамином, связывают со стимуляцией выделения дофамина в синапсах.

Амфетамин не пригоден для систематического применения: вызывает бессонницу, тахикардию, повышение артериального давления. К амфетамину развивается лекарственная зависимость; абстиненцию при отмене амфетамина связывают с временным истощением запасов норадреналина и дофамина.

Амфепрамон (Amfepramone; фепранон) — производное амфетамина; менее эффективен, но и побочное его действие менее выражено.

Указанные препараты назначают внутрь обычно 1 раз в день утром. Во вторую половину дня (когда труднее всего соблюдать диету) препараты не назначают в связи с их способностью вызывать бессонницу.

Некоторое время были популярны фенфлурамин и дексфенфлурамин (изолипан). Эти препараты активируют серотонинергические синапсы центра насыщения, стимулируя выделение серотонина и нарушая обратный нейрональный захват серотонина. При этом активность центра насыщения повышается. В целом на ЦНС препараты оказывают угнетающее влияние и обычно не вызывают бессонницу. Однако оказалось, что при применении фенфлурамина и дексфенфлурамина могут развиваться поражения клапанов сердца и легочная гипертензия. Поэтому эти препараты не используют.

В настоящее время из анорексигенных средств применяют в основном сибутрамин и (реже) флуоксетин.

Сибутрамин (Sibutramine; меридиа) и два его активных метаболита стимулируют норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушают обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина, не влияя на их выделение) и таким образом угнетают центр голода и стимулируют центр насыщения. Сибутрамин ускоряет процесс насыщения, повышает расходование энергии. Назначают сибутрамин внутрь 1 раз в сутки утром. При систематическом применении сибутрамина в течение года масса тела снижается примерно на 10%.

Побочные эффекты сибутрамина:

- умеренное повышение частоты сокращений сердца и артериального давления,
- головная боль;
- бессонница;
- сухость во рту;
- констипация.

Противопоказан сибутрамин при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности.

Флуоксетин (Fluoxetine; прозак) — антидепрессант, избирательно нарушающий обратный нейрональный захват серотонина *(с. 169)*. Кроме антидепрессивного действия, препарат оказы-

вает умеренное анорексигенное действие, которое связано с нарушением обратного нейронального захвата серотонина в центре насыщения.

Из других лекарственных средств при ожирении применяют орлистат, акарбозу.

Орлистат (Orlistat) при назначении внутрь ингибирует липазы желудка и двенадцатиперстной кишки и таким образом препятствует всасыванию жиров (снижает всасывание жира на 30%). Капсулы с препаратом назначают 3 раза в день, особенно перед приемом жирной пищи. Длительность лечения — не более 2 лет. В сочетании с диетой орлистат уменьшает массу тела на 5—10 кг за 1—2 года.

Побочные эффекты орлистата:

- диарея,
- метеоризм.

Акарбоза (Acarbose) — ингибитор α-глюкозидаз; нарушает расщепление крахмала, дисахаридов и за счет этого снижает всасывание углеводов. Назначают акарбозу внутрь в основном при сахарном диабете *(с. 339)*. Препарат может быть использован также при лечении ожирения.

33.2. Средства, применяемые при недостаточной секреции пищеварительных ферментов

Препараты пищеварительных ферментов применяют при секреторной недостаточности желудка, поджелудочной железы, кишечника.

Сок желудочный натуральный (Succus gastricus naturalis) принимают внутрь столовыми ложками перед едой или во время еды при недостаточной секреции желез желудка, при гипацидных гастритах.

Пепсин (Pepsinum) — препарат пищеварительного фермента желудка. Назначают внутрь перед приемом пищи.

Пентагастрин (Pentagastrin) — аналог гастрина. Вводят под кожу для диагностики секреторной функции желез желудка.

Панкреатин (Pancreatin; мезим-форте, креон) — ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота. Содержит липазу, амилазу, протеазы; дозируется в ЕД. Назначают панкреатин внутрь в драже при недостаточности секреторной функции поджелудочной железы, желез желудка, кишечника.

Дигестал (Digestal) — комплексный препарат панкреатина и экстракта желчи. Назначают внутрь в драже.

Панкреофлат (Pancreoflat) — комплексный препарат панкреатина и диметикона (уменьшает газообразование). Назначают внутрь в таблетках.

Фестал (Festal) содержит липазу, амилазу, протеазы и компоненты желчи. Назначают внутрь в драже.

Панзинорм-форте (Pansinorm forte) содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота, панкреатин, аминокислоты, экстракт желчи. Назначают внутрь в драже.

33.3. Средства, применяемые при язвенной болезни

При язвенной болезни изъязвления слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки связаны с действием факторов агрессии и/или с недостаточностью защитных факторов.

Факторы агрессии:

1) пепсин;
2) хлористоводородная кислота (HCl; способствует образованию и действию пепсина; самостоятельный фактор агрессии);
3) *Helicobacter pylori* — бактерия, которая:
   а) повреждает эпителий слизистой оболочки желудка (выделяет липазы, протеазы, повреждающие эпителий);
   б) повреждает защитный слой слизи, покрывающий слизистую оболочку;
   в) увеличивает секрецию HCl (выделяет уреазу, при действии которой из мочевины образуется аммоний, создающий щелочную среду около клеток, продуцирующих гастрин — секреция гастрина увеличивается; гастрин стимулирует секрецию HCl);
4) желчные кислоты (при дуоденогастральном рефлюксе желчные кислоты нарушают слой слизи в желудке).

Защитные факторы:

1) слой слизи, покрывающий слизистую оболочку;
2) HCO_3^- (обеспечивает pH = 7 на поверхности эпителия желудка под слоем слизи);
3) высокая регенеративная способность эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки;
4) хорошее кровоснабжение слизистой оболочки.

Защите слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки способствуют простагландины E и I_2, которые:

1) снижают секрецию HCl;
2) повышают секрецию слизи;
3) повышают секрецию HCO_3^- в желудке;
4) повышают устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам;
5) расширяют кровеносные сосуды и улучшают кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ульцерогенное действие НПВС и глюкокортикоидов связано с тем, что эти вещества нарушают образование простагландинов E и I_2.

С помощью лекарственных средств у большинства больных язвенной болезнью может быть достигнуто рубцевание язвы после курса лечение в течение 4—6 недель. Для этой цели используют:

1) средства, уменьшающие секрецию HCl;
2) антацидные средства;
3) гастропротекторы;
4) противомикробные средства, действующие на *Helicobacter pylori.*

Средства, уменьшающие секрецию хлористоводородной кислоты

Хлористоводородная кислота (HCl) секретируется париетальными клетками желудка. Активность париетальных клеток повышают:

1) гистамин, который выделяется из энтерохромаффиноподобных клеток желудка и стимулирует гистаминовые H_2-рецепторы париетальных клеток. При этом активируется аденилатциклаза, повышается уровень цАМФ, активируется протеинкиназа, которая фосфорилирует (активирует) H^+ K^+-АТФазу;

2) гастрин (выделяется G-клетками пилорического отдела желудка и стимулирует энтерохромаффиноподобные и париетальные клетки);
3) ацетилхолин, который выделяется из окончаний парасимпатических волокон и стимулирует париетальные клетки (M_3-холинорецепторы), энтерохромаффиноподобные клетки (M_1-холинорецепторы) и G-клетки продуцирующие гастрин (M_3-холинорецепторы) *(рис. 67)*.

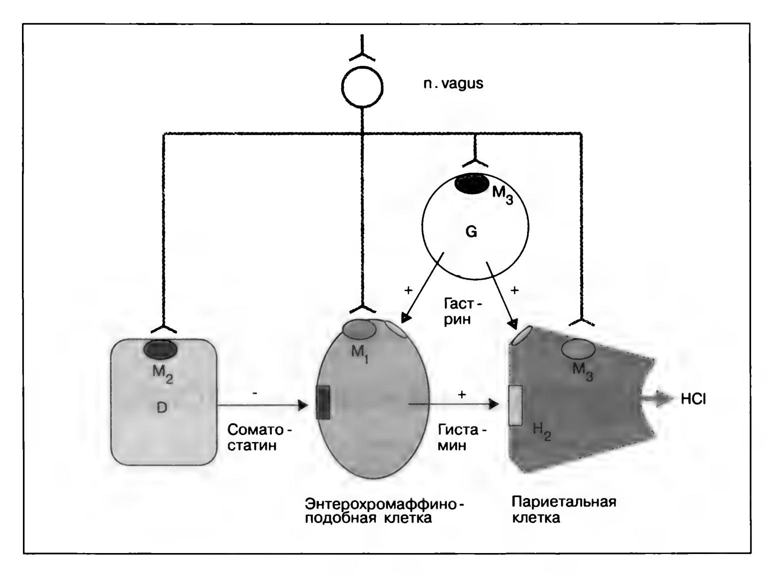


Рис. 67. Регуляция секреции хлористоводородной кислоты

При активации вагуса увеличивается активность париетальных клеток, энтерохромаффиноподобных клеток, G—клеток (продуцируют гастрин) и снижается активность D-клеток (продуцируют соматостатин, который угнетает энтерохромаффиноподобные клетки).

При стимуляции париетальных клеток активируется H^+ K^+-АТФаза (протоновый насос) париетальных клеток, которая стимулирует выделение ионов H^+. Париетальные клетки выделяют также ионы Cl^- — образуется HCl.

D-клетки желудка выделяют соматостатин, который оказывает угнетающее влияние на энтерохромаффиноподобные клетки. Ацетилхолин стимулирует M_2-холинорецепторы D-клеток и таким образом оказывает тормозное влияние на D-клетки. Секреция соматостатина уменьшается, повышается активность энтерохромаффиноподобных клеток, секреция HCl увеличивается.

Хлористоводородная кислота:
1) способствует образованию пепсина;
2) обеспечивает оптимальную среду (pH = 2) для действия пепсина;
3) оказывает противомикробное действие.

Вместе с тем HCl наряду с пепсином может быть фактором агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в частности, вызывает боль). Поэтому при язвенной болезни применяют средства, снижающие секрецию HCl.

Секрецию HCl снижают:

1) М-холиноблокаторы;
2) блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов;
3) простагландины группы Е;
4) ингибиторы H^+ K^+-АТФазы.

М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы *(с. 79)* были одними из первых средств для снижения секреции HCl.

Атропин (Atropine) эффективно снижает секрецию HCl, так как:

1) уменьшает стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на:
   а) париетальные клетки (блок M_3-холинорецепторов);
   б) энтерохромаффиноподобные клетки (блок M_1-холинорецепторов);
   в) G-клетки, продуцирующие гастрин (блок M_3-холинорецепторов);
2) уменьшает угнетающее влияние парасимпатической иннервации на D-клетки, продуцирующие соматостатин (блок M_2-холинорецепторов); секреция соматостатина увеличивается; соматостатин оказывает угнетающее влияние на энтерохромаффиноподобные клетки.

Однако в дозах, при которых снижается секреция HCl, атропин вызывает такие побочные эффекты, как сухость во рту (ксеростомия), мидриаз, паралич аккомодации, тахикардию.

Пирензепин (Pirenzepine; гастроцепин) преимущественно блокирует M_1-холинорецепторы, поэтому снижает активность энтерохромаффиноподобных клеток и в средних терапевтических дозах избирательно угнетает секрецию HCl, вызывая лишь небольшую сухость во рту. В более высоких дозах пирензепин вызывает те же побочные эффекты, что и атропин. Назначают пирензепин внутрь.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов

Лекарственные препараты этой группы блокируют гистаминовые H_2-рецепторы париетальных клеток и таким образом уменьшают секреторное действие гистамина. Полное угнетение париетальных клеток не наступает, так как эти клетки стимулируются еще ацетилхолином и гастрином.

В 1976 г. в медицинскую практику был введен циметидин, автор которого J. W. Black (Великобритания) получил Нобелевскую премию.

Циметидин (Cimetidine; тагамет) блокирует H_2-рецепторы париетальных клеток, уменьшая стимулирующее действие гистамина, и эффективно снижает секрецию HCl. При назначении циметидина внутрь 4 раза в день у больных язвенной болезнью быстро прекращаются боли, а после 4—6-недельного курса лечения происходит рубцевание язвы.

Побочные эффекты циметидина:

- стимуляция секреции пролактина (пролактин оказывает стимулирующее влияние на молочные железы и подавляет продукцию гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующе-

го) и блокада андрогенных рецепторов. С этим связаны такие эффекты, как галакторея, гинекомастия, аменорея, снижение либидо, импотенция, уменьшение объема спермы;
- нарушения функции печени; циметидин нгибирует микросомальные ферменты печени и поэтому может усиливать действие других лекарственных средств;
- головная боль, сонливость, депрессия, тошнота, рвота, диарея;
- нейтропения, тромбоцитопения, анемия;
- кожные сыпи.

В настоящее время циметидин в значительной степени вытеснен более совершенными блокаторами H_2—рецепторов.

Ранитидин (Ranitidine; зонтак), **фамотидин** (Famotidine; кваматeл, ульфамид) по сравнению с циметидином более активны, не влияют существенно на секрецию пролактина, андрогенные рецепторы, микросомальные ферменты печени. Назначаются 1—2 раза в сутки.

Блокаторы H_2-рецепторов применяют, помимо язвенной болезни, при гастроэзофагальной рефлюксной болезни (катаральный или эрозивный рефлюкс-эзофагит) и синдроме Золлингера—Эллисона (гастринома, выделяющая значительные количества гастрина; при этом синдроме препараты не всегда достаточно эффективны).

Существенным недостатком блокаторов H_2-рецепторов является то, что при прекращении приема этих препаратов секреция HCl быстро увеличивается (синдром отмены; синдром рикошета) и возникает рецидив язвенной болезни. Поэтому после курса лечения блокаторы H_2-рецепторов назначают длительное время в поддерживающих дозах.

Простагландины группы Е

Простагландины группы Е ($ПГЕ_1$, $ПГЕ_2$) стимулируют простагландиновые рецепторы париетальных клеток. При этом через Gi-белки угнетается аденилатциклаза и снижается активность H^+/K^+-АТФазы — секреция HCl уменьшается. Простагландины группы Е увеличивают образование слизи и HCO_3^- в желудке, повышают устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам.

Мизопростол (Misoprostol; сайтотек) — препарат аналога простагландина E_1. Снижает секрецию HCl, но вызывает диарею, стимулирует сокращения миометрия. В небольших дозах мизопростол назначают вместе с НПВС (при НПВС-гастропатии) для уменьшения их ульцерогенного действия. В частности, применяют сочетание диклофенака и мизопростола (комбинированный препарат Артротек).

Ингибиторы H^+/K^+ - АТФазы

Ингибиторы H^+/K^+-АТФазы (блокаторы протонового насоса) — наиболее эффективные антисекреторные средства. С их помощью можно почти полностью угнетать секрецию HCl. При применении блокаторов протонового насоса снижается рост *H. pylori*.

Препараты этой группы применяют для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивного рефлюкс-эзофагита; они достаточно эффективны при синдроме Золлингера—Эллисона.

Омепразол (Omeprazole; омез, лосек), **лансопразол** (Lansoprazole), **пантопразол** (Pantoprazole), **эзомепразол** (Esomeprazole), **рабепразол** (Rabeprazole; парнет) — пролекарства. В кис-

лой среде канальцев париетальных клеток (pH = 1) эти соединения превращаются в сульфеновую кислоту, а затем в сульфенамид, который необратимо ингибирует H^+/K^+—АТФазу. При назначении ингибиторов H^+/K^+-АТФазы в течение нескольких дней секреция HCl может быть угнетена на 95%. После отмены препаратов эффект сохраняется 4—5 дней (время, необходимое для синтеза нового фермента).

Назначают указанные препараты внутрь 1 раз в сутки. При систематическом их назначении в течение 4—6 недель больным язвенной болезнью рубцевание язвы происходит у большинства больных. Омепразол вводят также внутривенно.

Побочные эффекты ингибиторов H^+/K^+-АТФазы:

- тошнота, сухость во рту, диарея;
- нарушения функции печени;
- активация микробной флоры желудочно-кишечного тракта;
- слабость, миалгии, артралгии.

Антацидные средства

Антацидные средства — слабые основания, способные нейтрализовать HCl и повышать pH до 4—4,5. При таком pH активность пепсина значительно снижается.

Применяют антациды при изжоге, гиперацидном гастрите, рефлюкс-эзофагите, язвенной болезни (уменьшают боль, а при систематическом применении могут способствовать рубцеванию язвы).

Наиболее употребительны магния гидроксид, алюминия гидроксид, алюминия фосфат, натрия гидрокарбонат. Действие препаратов кратковременное — 0,5—1 ч натощак и около 2 ч — после приема пищи.

Магния гидроксид (Magnesium hydroxide) — $Mg(OH)_2$; нейтрализует HCl. Взаимодействуя с HCl, образует $MgCl_2$, обладающий послабляющим свойствам. Небольшие количества ионов Mg^{2+} могут всасываться и при почечной недостаточности оказывать резорбтивное действие (снижение артериального давления).

Алюминия гидроксид (Aluminium hydroxide; альгелдрат) — $Al(OH)_3$; назначают внутрь в виде суспензии. Нейтрализует HCl и обладает слабым адсорбирующим свойств (адсорбирует пепсин, желчные кислоты). Считают, что $Al(OH)_3$ стимулирует синтез простагландинов E и I_2 и за счет этого оказывает слабое гастропротекторное действие.

Препарат может вызывать констипацию. Связывает фосфаты и препятствует их всасыванию (может вызывать гипофосфатемию). Небольшое количество Al всасывается и при почечной недостаточности может вызывать проявления остеодистрофии, миопатии, энцефалопатии.

В медицинской практике применяют комбинации $Mg(OH)_2$ и $Al(OH)_3$ — препараты Алмагель, Маалокс. При лечении язвенной болезни эти препараты назначают после еды через 1 ч (в первый час буферную роль выполняет пища) и через 3 ч (для нейтрализации вторичной волны секреции); обязательно назначение антацидного препарата на ночь.

Алюминия фосфат (Aluminium phosphate; фосфалюгель) назначают внутрь в виде геля. Оказывает антацидное, адсорбирующее и обволакивающее действие. Длительный прием препарата не нарушает метаболизм фосфатов. Применяют при гастро-эзофагальном рефлюксе, язвенной болезни, гастрите.

Алмасилат (Almasilate) — гидратированный силикат алюминия и магния. Обладает антацидным, обволакивающим и адсорбирующим свойствами. Применяют внутрь в таблетках или суспензии при гастритах, эзофагитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Магальдрат (Magaldrate) — алюминия магния гидроксида сульфат. Оказывает антацидное, адсорбирующее действие (адсорбирует желчные кислоты), обволакивающее, гастропротекторное действие. Назначают внутрь в таблетках или суспензии.

Симальдрат (Simaldrate) — соединение Mg, Al, Si. Оказывает антацидное, обволакивающее, адсорбирующее и цитопротекторное действие через 10—30 мин после приема внутрь. Длительность действия 2—4 ч. Применяют при обострениях хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Назначают внутрь в таблетках или суспензии через 1—2 ч после каждого приема пищи.

Гидротальцит (Hydrotalcite) имеет слоисто-сетчатую структуру с низким содержанием алюминия и магния. Оказывает антацидное и гастропротекторное действие; связывает желчные кислоты. При приеме внутрь высвобождение Al^{3+} и Mg^{2+} происходит постепенно. Антацидный эффект развивается через 30 мин и продолжается 4—5 ч. Назначают гидротальцит внутрь в таблетках или суспензии через 1—2 ч после еды и на ночь при острых гастритах, хронических гастритах с повышенной кислотностью желудочного сока, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагите.

Магния карбонат (Magnesium carbonate) — антацидное средство. Стимулирует перистальтику кишечника. Назначают внутрь при гиперацидном гастрите, колите.

Натрия гидрокарбонат (Sodium hydrocarbonate; натрия бикарбонат) — $NaHCO_3$ - быстро нейтрализует HCl; эффективен при изжоге. Для систематического применения натрия гидрокарбонат малопригоден, так как при взаимодействии с HCl образует CO_2, который стимулирует секрецию HCl. Кроме того, натрия гидрокарбонат хорошо всасывается в кишечнике и может вызывать алкалоз. Хроническое применение $NaHCO_3$ может способствовать развитию нефролитиаза (при повышении pH мочи образуются фосфатно-кальциевые нерастворимые соединения). Не следует сочетать $NaHCO_3$ с молочными продуктами: развивается молочно-щелочной синдром (гиперкальциемия, алкалоз, нефрокальциноз).

Гастропротекторы

Гастропротекторами называют вещества, которые механически защищают слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки или повышают устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам. При этом секреция HCl не изменяется; соответственно, не нарушается пищеварительное действие пепсина и противомикробное действие HCl.

К гастропротекторам можно отнести **вяжущие вещества**.

Висмута субнитрат (Bismuth subnitrate; висмута нитрат основной) — вяжущее вещество, назначаемое внутрь. Препарат оказывает вяжущее действие, образуя белковую пленку, которая защищает слизистую оболочку желудка. Препарат назначают иногда при язвенной болезни, гастрите, колите. Входит в состав таблеток Викалин, Викаир.

Однако вяжущие вещества при язвенной болезни действуют недостаточно избирательно: образуют защитную пленку не только на поверхности язв, но и на поверхности здоровых клеток слизистой оболочки.

Более избирательное гастропротекторное действие оказывают висмута трикалия дицитрат, сукралфат. Эти препараты образуют защитный слой только на поверхности язв. При систематическом применении эти гастропротекторы способствуют рубцеванию язв в течение 4—8 недель.

Висмута трикалия дицитрат (Bismuthate tripotassium dicitrate; де-нол) применяют при язвенной болезни. В кислой среде ($pH < 4$) образует клейкую массу, которая взаимодействует (образует хелатные комплексы) с денатурированными белками язвенной поверхности и образует избирательно на поврежденном участке слизистой оболочки желудка (на поверхности язвы) плотный слой, который удерживается около 6 ч. Кроме того, висмута трикалия дицитрат оказывает противомикробное действие в отношении *Helicobacter pylori* — микроорганизма, с активностью которого связывают развитие язвенной болезни.

Препарат назначают внутрь за 1 ч до еды 3 раза в день и на ночь. Не следует применять препарат совместно с антацидами или средствами, снижающими секрецию HCl (при повышении pH не происходит образование клейкой массы).

Побочные эффекты висмута трикалия дицитрата:

- почернение языка, почернение стула (образование сульфита висмута);
- незначительное повышение Bi в плазме крови;
- при длительном применении в больших дозах — обратимая энцефалопатия.

Сукралфат (Sucralfate) — алюминиевая соль сульфатированной сукрозы (сахарозы).

$$C_{12}H_6O_{11}[SO_3^- \ Al_2(OH)_5^+]_8 \cdot nH_2O$$

В кислой среде ($pH < 4$) из сукралфата высвобождается $Al_2(OH)_5$ (может стимулировать образование гастропротекторных простагландинов). Оставшийся октасульфат сукрозы образует клейкую массу, аффинитет которой к денатурированным белкам примерно в 6 раз выше, чем к клеткам здорового эпителия. В результате на поверхности язвы образуется плотный защитный слой, который удерживается около 6 ч. Препарат назначают 2—4 раза в день (зависимо от дозы) за 1 ч до еды и на ночь.

Побочные эффекты сукралфата:

- тошнота, сухость во рту, констипация;
- бессонница;
- уртикарии (крапивница);
- повышение Al в плазме крови при снижении функции почек;
- гипофосфатемия.

К гастропротекторам, которые **повышают устойчивость слизистой оболочки** к повреждающим факторам, относятся мизопростол и диосмектит.

Мизопростол (Misoprostol) — синтетический аналог простагландина E_1. Хорошо всасывается в кишечнике. Снижает секрецию HCl, повышает секрецию слизи и HCO_3– в желудке, повышает устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам.

Применяют мизопростол в небольших дозах внутрь 2—4 раза в день для профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызываемых назначением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В более высоких дозах мизопростол вызывает боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, метеоризм. Противопоказан при беременности (в связи со стимулирующим действием на миометрий может вызывать кровотечения).

Диосмектит (Diosmectite; смекта) обладает адсорбирующим, обволакивающим, гастропротекторным и антидиарейным свойствами. Образует связи с гликопротеидами слизи, увеличивает продолжительность функционирования слизи в качестве защитного слоя. Применяют

смекту в виде суспензии (содержимое пакетиков разводят водой перед употреблением) при эзофагите, гастродуодените, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительных заболеваниях толстого кишечника, а также при диарее.

Противомикробные средства, действующие на *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori обнаруживают в желудке большинства больных язвенной болезнью. Полное уничтожение (эрадикация) *H. pylori* обеспечивает ремиссию заболевания в течение года. Для этой цели применяют висмута трикалия дицитрат, метронидазол, тинидазол, ампициллин, амоксициллин, кларитромицин. Так как *H. pylori* быстро приобретает устойчивость к противомикробным средствам, монотерапия такими средствами недостаточно эффективна; обычно назначают одновременно 3 препарата в разных сочетаниях курсом 7 дней.

Средства, действующие на *Helicobacter pylori*:

1) *аминопенициллины* — ампициллин, амоксициллин;
2) *макролиды* — кларитромицин;
3) *нитроимидазолы* — метронидазол, тинидазол;
4) *препараты висмута* — висмута трикалия дицитрат.

Растительные средства, применяемые при язвенной болезни

Солодки корни (radices Liquorice; radix Glycyrrhizae; лакричный корень) содержат в качестве действующих начал карбеноксолон, ликвиритозид, глицирризиновую кислоту, глицирризин. Карбеноксолон стимулирует продукцию гастропротекторных простагландинов E и I_2; обладает минералокортикоидными свойствами. Ликвиритозид оказывает спазмолитическое действие, глицирризиновая кислота — противовоспалительное действие. Глицирризин повышает секрецию бронхиальных желез и активность мерцательного эпителия верхних дыхательных путей.

Применяют препараты корней солодки (настой, экстракты, сироп) при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидном гастрите, а также в качестве отхаркивающего средств при заболеваниях верхних дыхательных путей и легких. Препараты солодки обладают минералокортикоидной активностью и могут оказывать некоторый терапевтический эффект при болезни Аддисона.

Сушеницы топяной трава (herba Gnaphalii uliginosi) содержит витамин K, каротин, дубильные вещества. Настой травы сушеницы топяной в качестве вяжущего, противовоспалительного средства назначают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

33.4. Гастрокинетики

Гастрокинетики (прокинетики) — домперидон, метоклопрамид — повышают тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулируют моторику желудка, вызывают открытие пилорического сфинктера и таким образом способствуют более быстрой эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку.

Домперидон (Domperidone; мотилиум) оказывает гастрокинетическое действие в связи с блокадой периферических дофаминовых D_2-рецепторов в миентеральном сплетении (устраняет тормозное действие дофамина на холинергические нейроны миентерального сплетения). В ЦНС домперидон плохо проникает, но может усиливать продукцию пролактина (препятству-

ет тормозному влиянию гипоталамического дофамина на секрецию пролактина), а также блокировать D_2-рецепторы триггер-зоны рвотного центра, которая лишь частично защищена гематоэнцефалическим барьером. В связи с этим домперидон обладает противорвотными свойствами.

Применяют домперидон:

1) при задержке эвакуации содержимого желудка;
2) при гастро-эзофагальной рефлюксной болезни (связана с забросом в пищевод кислого содержимого желудка и может проявляться катаральным или эрозивным эзофагитом);
3) в качестве противорвотного средства.

Препарат назначают внутрь.

Побочные эффекты домперидона:

- головная боль;
- сухость во рту;
- спазмы мышц желудочно-кишечного тракта;
- гиперпролактинемия и связанные с ней галакторея, гинекомастия.

Метоклопрамид (Metoclopramide; церукал, реглан) — гастрокинетическое и противорвотное средство. Блокатор центральных и периферических D_2-рецепторов. Центральное действие метоклопрамида выражено умеренно (может оказывать слабое нейролептическое действие, стимулировать секрецию пролактина, вызывать лекарственный паркинсонизм). В связи с блокадой D_2-рецепторов миентерального сплетения метоклопрамид оказывает гастрокинетическое действие, а в связи с блокадой D_2-рецепторов триггер-зоны рвотного центра, а также с умеренным угнетающим влиянием на серотониновые 5-HT_3-рецепторы — противорвотное действие.

Применяют метоклопрамид (назначают внутрь или внутримышечно):

1) при снижении моторики желудка (в частности, при гастропарезе) и задержке эвакуации содержимого желудка;
2) при гастро-эзофагальной рефлюксной болезни;
3) в качестве противорвотного средства.

Побочные эффекты метоклопрамида:

- головная боль, головокружение;
- паркинсонизм;
- повышение продукции пролактина (галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла);
- лейкопения;
- аритмии.

Противопоказан метоклопрамид при болезни Паркинсона, паркинсонизме, глаукоме, феохромоцитоме, в I триместре беременности.

33.5. Противорвотные средства

Рвотный центр *(рис. 68)* находится в продолговатом мозге. Возбуждается импульсами от коры головного мозга (неприятный вид, запах), при раздражении рецепторов вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки, желудка (серотониновые 5-HT_3-рецепторы на окончаниях афферентных волокон вагуса). Кроме того, рвотный центр возбуждается при сти-

муляции рецепторов триггер-зоны рвотного центра (расположена в дне 4-го желудочка мозга; лишь частично защищена гематоэнцефалическим барьером).

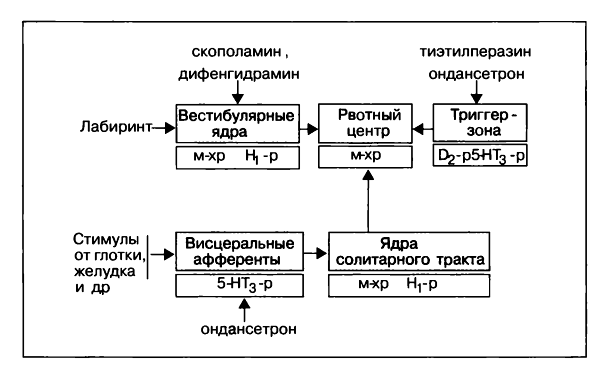


Рис. 68. Локализация действия противорвотных средств

Рвота вызывается сокращениями брюшных мышц и диафрагмы на фоне сокращения пилорического сфинктера, расслабления мышц желудка, расслабления нижнего сфинктера пищевода.

В качестве противорвотных средств применяют действующие на ЦНС:

1) М-холиноблокаторы;
2) блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов;
3) блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов;
4) блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов.

М-холиноблокаторы

Скополамин (Scopolamine) эффективен при рвоте, связанной с раздражением рецепторов вестибулярного аппарата. Применяют скополамин при болезни движения (воздушная болезнь, морская болезнь) в составе таблеток Аэрон за 0,5 ч до полета, поездки по морю. Длительность действия — около 6 ч. Для более продолжительного действия используют трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) — пластырь со скополамином. Пластырь наклеивают на здоровую кожу (обычно за ухом); длительность действия — 72 ч.

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

При болезни движения могут быть эффективными блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, хорошо проникающие в ЦНС, — прометазин, дифенгидрамин, дименгидринат, меклозин.

Прометазин (Promethazine; дипразин, пипольфен) — производное фенотиазина (сходен по свойствам с хлорпромазином). Как и другие фенотиазины, прометазин блокирует H_1, рецепторы, дофаминовые D_2-рецепторы, обладает М-холиноблокирующими и α-адреноблокирующими свойствами. У прометазина выражено седативное действие. Прометазин — эффективный

противоаллергический препарат *(с. 380)*. Применяется также в качестве противорвотного средства при болезни движения, лабиринтных нарушениях, после хирургических операций. Назначают прометазин внутрь, а также вводят внутримышечно или внутривенно медленно.

Побочные эффекты прометазина:

- сухость во рту,
- нарушения аккомодации,
- задержка мочеиспускания,
- снижение артериального давления,
- кожные сыпи,
- фотосенсибилизация кожи.

Дифенгидрамин (Diphenhydramine; димедрол) — противогистаминное средство, блокатор H_1-рецепторов. Противоаллергическое *(с. 380)* и снотворное *(с. 129)* средство. Обладает анестезирующими свойствами. Противорвотное действие дифенгидрамина проявляется в основном при лабиринтных нарушениях (болезнь движения, синдром Меньера). Для профилактики морской или воздушной болезни дифенгидрамин принимают внутрь за 30—60 мин до поездки. Длительность действия — 4—6 ч. Возможно внутримышечное или внутривенное введение препарата (под кожу не вводят из-за раздражающего действия).

Побочные эффекты дифенгидрамина:

- кратковременное онемение слизистой рта;
- сухость во рту;
- слабость;
- сонливость;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия.

Дименгидринат (Dimenhydrinate) — комплексная соль дифенгидрамина и хлортеофиллина. В качестве противорвотного средства более эффективен по сравнению с дифенгидрамином. Оказывает седативное, противотошнотное, противорвотное и противоаллергическое действие. Назначают дименгидринат внутрь для профилактики рвоты при морской и воздушной болезни, болезни Меньера.

Меклозин (Meclozine) блокирует H_1-рецепторы. Назначают меклозин внутрь при рвоте, связанной с вестибулярными нарушениями. Длительность действия — 24 ч.

Блокаторы D_2-рецепторов

Блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов эффективны при рвоте, связанной с возбуждением рецепторов триггер-зоны рвотного центра; в частности, при инфекционных заболеваниях, рвоте беременных, химиотерапии опухолей, при действии веществ, которые стимулируют D_2-рецепторы (апоморфин и др.).

Тиэтилперазин (Thiethylperazine; торекан) — высокоэффективное противорвотное средство; производное фенотиазина; блокирует D_2-рецепторы, H_1-рецепторы. Назначают тиэтилперазин внутрь, ректально, под кожу, внутримышечно при тошноте и рвоте, связанных с лучевой терапией или химиотерапией опухолей, а также при тошноте или рвоте в послеоперационном периоде.

Галоперидол (Halopeirdol) и **перфеназин** (Perphenazine; этаперазин) блокируют дофаминовые D_2-рецепторы и в связи с этим действуют как нейролептики *(с. 163)* и эффективные противорвотные средства.

Метоклопрамид (Metoclopramide; церукал, реглан) и **домперидон** (Domperidone) — гастрокинетики и противорвотные средства. Противорвотное действие метоклопрамида и домперидона связано с блокадой D_2-рецепторов триггер-зоны рвотного центра, а также с их гастрокинетическими свойствами (повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, усиление моторики желудка, открытие пилорического сфинктера).

Из указанных препаратов метоклопрамид, который кроме D_2-рецепторов умеренно блокирует серотониновые 5-HT_3-рецепторы, оказался достаточно эффективным при рвоте, связанной с применением химиотерапевтических (цитостатических) противоопухолевых средств (стимулируют выделение из энтерохромаффинных клеток кишечника серотонина, действующего на 5-HT_3-рецепторы окончаний афферентных волокон вагуса).

Назначают метоклопрамид внутрь, а в более тяжелых случаях вводят внутримышечно или внутривенно медленно, при рвоте, связанной с химиотерапией или радиотерапией опухолей, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мигренью.

Блокаторы 5-HT_3 - рецепторов

Ондансетрон (Ondansetron), **трописетрон** (Tropisetron), **гранисетрон** (Granisetron) — активные блокаторы 5-HT_3 - рецепторов. При рвоте, связанной с назначением противоопухолевых средств и радиотерапией опухолей, оказались более эффективными, чем метоклопрамид. Эти препараты наиболее эффективны также для профилактики и лечения послеоперационной рвоты. Противорвотное действие указанных препаратов связано с блокадой 5-HT_3- рецепторов в триггер-зоне рвотного центра и в окончаниях афферентных волокон вагуса. Препараты назначают внутрь и вводят внутривенно.

Побочные эффекты блокаторов 5-HT_3 - рецепторов:
- головная боль;
- слабость;
- констипация или диарея;
- задержка мочеиспускания.

Другие противорвотные средства

Дронабинол (Dronabinol) — препарат тетрагидроканнабинола (действующее начало индийской конопли — Cannabis sativa), который, в частности, обладает противорвотными свойствами *(табл. 13)*.

Клонированы рецепторы тетрагидроканабинола в ЦНС — CB1-рецепторы (каннабиноидные рецепторы). Выделен эндогенный лиганд этих рецепторов — анандамид (этаноламид арахидоновой кислоты).

Применение дронабинола ограничено в связи с его побочными свойствами. Однако дронабинол может быть применен внутрь при рвоте, связанной с назначением противоопухолевых средств, когда другие препараты недостаточно эффективны.

Таблица 13. Фармакологические эффекты тетрагидроканнабинола

Свойства тетрагидроканнабинола, которые могут быть использованы в клинической практике	Нежелательные свойства тетрагидроканнабинола[1]
Релаксация	Вазодилатация
Обострение сенсорного восприятия	Тахикардия
Бронходилатация	Повышение аппетита
Противорвотное действие	Нарушение кратковременной памяти
Повышение аппетита	Нарушение координации
Анальгезия	Каталептогенное действие
Снижение внутриглазного давления	Импотенция
	Снижение иммунитета

[1] Повышение аппетита может быть желательным и нежелательным.

Побочные эффекты дронабинола:
- эйфория (не всегда приятна онкологическим больным);
- дисфория;
- лекарственная зависимость;
- α-адреноблокирующее действие (снижение артериального давления, тахикардия, ортостатическая гипотензия);
- снижение уровня тестостерона, снижение количества сперматозоидов;
- снижение иммунитета.

33.6. Желчегонные средства

В качестве желчегонных средств используют:
1) вещества, увеличивающие секрецию желчи (холеретики, холесекретики);
2) средства, расслабляющие гладкие мышцы желчевыводящих протоков и увеличивающие отток желчи (холагога);
3) средства, которые и увеличивают секрецию, и облегчают отток желчи.

Секрецию желчи увеличивают магния сульфат, таблетки Аллохол, таблетки Холензим.

Магния сульфат (Magnesium sulfate) при назначении внутрь и при введении через зонд в двенадцатиперстную кишку рефлекторно увеличивает секрецию желчи. В качестве желчегонного средства внутрь принимают 20—25% раствор магния сульфата по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Таблетки Аллохол (Tabulettae Allocholum) содержат сухую желчь, экстракты чеснока и крапивы. Назначают при холециститах внутрь 1—3 раза в день.

Таблетки Холензим (Tabulettae Cholenzymum) содержат сухую желчь, измельченную ткань поджелудочной железы и слизистой тонкого кишечника убойного скота. Назначают при холециститах внутрь 1—3 раза в день.

К веществам, которые **облегчают отток желчи** (вызывают расслабление гладких мышц желчевыводящих протоков), относятся спазмолитики миотропного действия, М-холиноблокаторы.

Папаверин (Papaverine) — алкалоид опия изохинолинового ряда; эталон спазмолитиков миотропного действия. Вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих протоков. Применяют папаверин для устранения спазмов кишечника, желчевыводящих протоков внутрь 3—4 раза в день. Возможно подкожное и внутримышечное введение.

Дротаверин (Drotaverine; но-шпа) — синтетическое производное папаверина, несколько более эффективное в качестве спазмолитика миотропного действия. Применяют по тем же показаниям, что и папаверин.

Пинаверия бромид (Pinaverium bromide) блокирует Ca^{2+}-каналы гладких мышц, преимущественно кишечника и желчевыводящих путей. Назначают внутрь при спазмах кишечника, дискинезии желчного пузыря.

Мебеверин (Mebeverine; дюспаталин) — спазмолитик миотропного действия (блокатор Na^{+}-каналов); устраняет спазмы гладких мышц ЖКТ, мало влияя на нормальную перистальтику кишечника. Назначают внутрь при печеночной и кишечной коликах.

Атропин (Atropine) и другие М-холиноблокаторы *(с. 79)* применяют для купирования печеночной колики.

К веществам, которые **увеличивают секрецию желчи** и **облегчают ее отток**, относятся осалмид, цикловалон, гимекромон. Их применяют при воспалительных заболеваниях желчного пузыря, желчевыводящих протоков (холециститы, холангиты).

Осалмид (Osalmid; оксафенамид) — оксафенилсалициламид. Увеличивает образование желчи и ее отток (оказывает спазмолитическое действие на желчевыводящие протоки). Назначают внутрь при холециститах, холангитах.

Цикловалон (Cyclovalonum) — синтетическое соединение. Стимулирует секрецию желчи, облегчает ее отток, обладает также противовоспалительными свойствами. Применяют по тем же показаниям, что и осалмид.

Гимекромон (Hymecromone; одестон) оказывает избирательное миотропное спазмолитическое действие на сфинктер желчного пузыря, желчевыводящие пути и сфинктер Одди. Увеличивает продукцию желчи и ее объем, уменьшает застой желчи и предупреждает осаждение кристаллов холестерина и образование холестериновых камней. Не влияет на перистальтику кишечника. Назначают гимекромон внутрь при хронических холециститах и холангитах, а также при неосложненной желчнокаменной болезни.

Растительные желчегонные средства

Кукурузы столбики с рыльцами (styli cum stigmatis Zeae Maydis; кукурузные рыльца) содержат вещества, которые обладают желчегонным, мочегонным и гемостатическим свойствами. Отвар, настой, жидкий экстракт применяют в качестве желчегонных средств.

Бессмертника песчаного цветки (flores Helichrysi arenarii) содержат флавоны, горечи, дубильные вещества, стерины, эфирные масла. Отвар цветков бессмертника и сухой экстракт применяют как желчегонное средств при желчнокаменной болезни, хроническом холецистите.

Вахты трехлистной листья (folia Menyanthidis trifoliata; трилистника водяного — Trifolii fibrini) содержат гликозиды, флавоноиды (рутин и др.). Настой листьев вахты трехлистной назначают внутрь в качестве желчегонного средства и для возбуждения аппетита (горечь).

Пижмы обыкновенной цветки (flores Tanaceti vulgaris) содержат вещества, которые обладают желчегонным и противоглистным свойствами. Настой цветков пижмы применяют как желчегонное средство, а также при аскаридозе, энтеробиозе.

Танацехол (Tanacechol) — сухой экстракт пижмы. Усиливает секрецию желчи и облегчает ее отток (оказывает спазмолитическое действие на желчный пузырь и желчные протоки). Нормализует состав желчи: снижает содержание холевой, дезоксихолевой и дегидрохолевой кислот и повышает содержание хенодезоксихолевой кислоты, что уменьшает литогенные свойства желчи. Назначают танацехол внутрь при хронических калькулезных холециститах, дискинезиях желчевыводящих путей и сфинктера Одди.

Холосас (Cholosasum) — сироп с экстрактом шиповника. Содержит витамин С. Обладает желчегонным свойствам. Назначают внутрь по 1 чайной ложке 2—3 раза в день при холециститах, холангитах.

Аира корневища (rhizomata Calami) содержат эфирное масло и гликозид акорин, обладающий горьким вкусом. При назначении внутрь настой аира повышает аппетит (горечь), усиливает секрецию желудочного сока, оказывает спазмолитическое, желчегонное, мочегонное, противовоспалительное действие. Применяют при анорексии (снижении аппетита), хронических гастритах, дискинезии желчевыводящих путей. Местно настой аира применяют при тонзиллитах, воспалительных заболеваниях десен.

Одуванчика корней (radices Taraxaci) **настой** применяют как горечь, желчегонное средство, а также при констипации.

Чистотела большого трава (herba Helidonii majus) содержит алкалоиды, эфирное масло, которые оказывают спазмолитическое, желчегонное и противовоспалительное действие. Внутрь назначают настой при заболеваниях печени, желчного пузыря. Наружно настой травы чистотела применяют при экземах, плохо заживающих ранах.

Артишока полевого листья (folia Cynarae arvensis) содержат вещества циннарин, фенолокислоты, аскорбиновую кислоту, каротин, витамины группы В, инулин. Препараты артишока обладают желчегонным, гепатопротекторным, дезинтоксикационным свойствами, а также снижают уровень холестерина в плазме крови, оказывают мочегонное и урикозурическое действие (способствуют выведению мочевой кислоты). Назначают внутрь экстракт артишока при дискинезиях желчевыводящих путей, нарушениях оттока желчи, при холециститах, хроническом гепатите, хронических интоксикациях гепатотоксическими веществами, мочекаменной болезни с уратурией, атеросклерозе, ожирении. Препарат экстракта артишока Хофитол назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно при гепатитах, холециститах, нарушениях функции почек.

Дымянки трава (herba Fumariae), **кориандра плоды** (fructus Coriander) содержат вещества, которые оказывают спазмолитическое и желчегонное действие. Настои этих растений применяют при холециститах, холангитах.

Тыквеол (Tycveolum) — экстракт из семян тыквы. Назначают внутрь в капсулах в качестве желчегонного и гепатопротекторного средства.

33.7. Гепатопротекторные средства

Адеметионин (Ademetionin; гептрал) — биогенное вещество; предшественник цистеина, глутатиона; участвует в процессах трансметилирования. Предшественник полиаминов: путресцина, который стимулирует регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов, спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом. Оказывает детоксикационное, регенерирующее, антиоксидантное, антифиброзирующее, гепатопротекторное и нейропротекторное действие. Препарат назначают внутрь, вводят внутримышечно или внутривенно при циррозе печени, токсических поражениях печени.

Метионин (Methionine) — незаменимая аминокислота; липотропное и гепатопротекторное средство. Назначают внутрь.

Тиоктовая кислота (Thioctic acid; α-липоевая кислота) — кофермент окислительного декарбоксилирования α-кетокилот. Обладает гепатопротекторными, гиполипидемическими, антиоксидантными свойствами. Назначают тиоктовую кислоту внутрь или внутривенно при заболеваниях печени, атеросклерозе коронарных сосудов, а также при диабетической и алкогольной нейропатии.

Урсодезоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid; урсофальк) — препарат естественной желчной кислоты. Гепатопротекторное средство. Встраивается в мембраны гепатоцитов и защищает их от повреждения (цитопротекторное действие).

Желчегонное средство. Стимулирует выделение желчи и ингибирует всасывание желчи в кишечнике.

Холелитолитическое средство. Снижает синтез холестерина в печени. Образует с холестерином жидкие кристаллы и таким образом способствует растворению холестериновых камней и препятствует образованию новых конкрементов.

Назначают урсодезоксихолевую кислоту внутрь 1 раз в сутки при холестериновых камнях в желчном пузыре, хроническом холангите, токсических поражениях печени.

Хенодеоксихолевая кислота (Chenodeoxycholic acid; хенофальк) сходна с урсодезоксихолевой кислотой по свойствам и применению.

Эссенциале Н (Essentiale N) — препарат эссенциальных фосфолипидов; гепатопротектор.

Применяют эссенциале Н при токсических поражениях печени, хронических гепатитах, циррозе печени. Вводят внутривенно капельно, а затем продолжают назначать препарат внутрь.

Глутамил-цистинил-глицин динатрия (Glutamil-cystinil-glycine disodium; глутоксим) — гепатопротектор, иммуностимулятор. Вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно при токсических поражениях печени, вирусном гепатите В и С.

Расторопши пятнистой плоды (fructus Silybi mariani) содержат флаволигнаны — силибилин, силимарин и обладают гепатопротекторными свойствами. Стабилизируют клеточные и лизосомальные мембраны, ингибируют перекисное окисление липидов, стимулируют синтез белков и фосфолипидов в гепатоцитах, ускоряют процессы регенерации и детоксикации в печени. Кроме того, препараты расторопши обладают уратолитическим, а также слабым желчегонным и мочегонным свойствами. Применяют препараты расторопши при хронических гепатитах, холециститах, а также при нефролитиазе, уратурии.

Силибинин (Silibinin; легалон, карсил) — гепатопротектор. Содержит силимарин — действующее начало расторопши пятнистой, который активирует синтез белков и фосфолипидов в гепатоцитах, препятствует повреждению мембран и проникновению токсинов в гепатоциты. Назначают силибинин внутрь при хроническом гепатите, циррозе печени, токсических поражениях печени.

Побочные эффекты силибинина:

- диарея;
- аллергические реакции.

Силимар (Siltmar) — сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой, содержит флаволигнаны. Стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов, препятствует проникновению в гепатоциты токсинов. Оказывает гепатопротекторное, детоксицирующее, антиоксидантное, спазмолитическое и слабое противовоспалительное действие. Уменьшает жировую дегенерацию клеток печени. При дискинезии желчевыводящих путей улучшает сократительную способность желчного пузыря. Назначают силимар внутрь в таблетках при токсических поражениях печени (лекарственных, алкогольных, отравлениях галогеносодержащими соединениями).

Силибор (Siliborum) — таблетки, содержащие сумму алкалоидов из плодов расторопши пятнистой. Применяют внутрь при гепатитах и циррозе печени.

Тыквеол (Tycveolum) — масляный экстракт из семян тыквы. Содержит комплекс биологически активных веществ (каротиноиды, эссенциальные фосфолипиды, флавоноиды, витамины и др.). Оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, гепатопротекторное действие, нормализует состав желчи. Применяют тыквеол внутрь при гепатитах, токсических поражениях печени, холециститах, энтероколите; наружно — при ожогах, кожных заболеваниях, кольпитах.

33.8. Средства, влияющие на моторику кишечника

Средства, снижающие моторику кишечника

В практической медицине для снижения моторики кишечника используют в основном М-холиноблокаторы, спазмолитики миотропного действия, препараты опиоидов. Отдельно выделяют карминативные (ветрогонные) средства.

М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы блокируют стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы ЖКТ и в связи с этим устраняют спазмы желудка, кишечника, желчевыводящих протоков.

В качестве спазмолитиков применяют **атропин** (Atropine), **настойку** и **экстракты белладонны** (Belladonna; содержит атропин).

Однако для воздействия на ЖКТ предпочтительнее вещества, которые действуют только на периферические М-холинорецепторы — гиосциамина бутилбромид, метоциния йодид, прифиния бромид. Эти вещества относятся к четвертичным аммониевым соединениям (полярные соединения) и не влияют существенно на ЦНС (не проникают через гематоэнцефалический барьер).

Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide; бускопан) применяют внутрь или ректально в качестве спазмолитика при спазмах желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, при синдроме раздраженного кишечника, при желчнокаменной болезни.

Метоциния йодид (Metocinium iodide; метацин) назначают внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно при кишечной и печеночной коликах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прифиния бромид (Prifinium bromide) назначают внутрь, ректально, под кожу, внутримышечно или внутривенно при спазмах гладких мышц ЖКТ.

Апрофен (Aprofene) — центральный и периферический М- и N-холиноблокатор; спазмолитическое, сосудорасширяющее средство. Снижает тонус и сократительную активность гладких мышц ЖКТ, мочевыводящих путей, кровеносных сосудов. Стимулирует сокращения миометрия, способствует раскрытию шейки матки в родах. Назначают внутрь, под кожу или внутримышечно при спастических колитах, печеночной и почечной коликах, холецистите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах кровеносных сосудов, эндартериите, слабости родовой деятельности.

Спазмолитики миотропного действия

Папаверин (Papaverine) — алкалоид опия изохинолинового ряда. Вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов, бронхов, ЖКТ, желчевыводящих протоков. Спазмолитическое действие папаверина связывают с ингибированием фосфодиэстеразы и повышением уровня цАМФ. Применяют папаверин для устранения спазмов ЖКТ, желчевыводящих протоков. Назначают внутрь подкожно или внутримышечно 3—4 раза в день. При быстром внутривенном введении возможны аритмии, нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Дротаверин (Drotaverine; но-шпа) — синтетическое производное папаверина. По сравнению с папаверином действует более эффективно и более продолжительно. Применяют дротаверин внутрь 2—3 раза в день, под кожу, внутримышечно или внутривенно при заболеваниях, сопровождающихся спазмами желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей. При кишечной, печеночной и почечной коликах рекомендуют медленное внутривенное введение препарата. Кроме того, дротаверин применяют при спазмах сосудов головного мозга, спазмах коронарных и периферических сосудов, а также при альгодисменорее.

Пинаверия бромид (Pinaverium bromide) блокирует Ca^{2+}-каналы гладких мышц, преимущественно кишечника и желчевыводящих путей. Назначают внутрь при спазмах кишечника, дискинезии желчного пузыря.

Мебеверин (Mebeverine; дюспаталин) — спазмолитик миотропного действия (блокатор Na^{+}-каналов). Действует преимущественно на гладкие мышцы кишечника, сфинктер Одди. Не оказывает холиноблокирующего, вазодилатирующего действия. Устраняет спазмы гладких мышц ЖКТ, мало влияя на нормаль-

ную перистальтику кишечника. Назначают мебеверин внутрь при синдроме раздраженного кишечника, спазмах кишечника, желчнокаменной болезни, кишечной и печеночной коликах.

Бенциклан (Bencyclane; галидор) расслабляет гладкие мышцы внутренних органов; оказывает умеренное сосудорасширяющее действие. Назначают бенциклан внутрь при спазмах желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, а также при спастических заболеваниях кровеносных сосудов.

М-Холиноблокаторы с миотропными спазмолитическими свойствами

Платифиллин (Platyphylline) — алкалоид крестовника. Блокирует М-холинорецепторы и оказывает прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов, бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей. Назначают платифиллин внутрь или под кожу при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной, почечной или печеночной коликах, бронхиальной астме, спазмах кровеносных сосудов. В связи с миотропным сосудорасширяющим действием платифиллин может несколько снижать артериальное давление.

Дицикловерин (Dicycloverine; дицикломин) блокирует М-холинорецепторы, обладает миотропными спазмолитическими свойствами. Применяют дицикловерин внутримышечно при кишечной, почечной или печеночной коликах. Длительность действия — 4—6 ч.

Препараты опиоидов

Опиоиды (морфин и др.), стимулируя опиоидные μ-рецепторы кишечника, замедляют перистальтику и повышают тонус сфинктеров кишечника. С этим связан характерный эффект опиоидов — констипация.

Лоперамид (Loperamide; имодиум, лопедиум) — агонист μ-рецепторов. Препарат почти полностью инактивируется при первом прохождении через печень и не попадает в общий кровоток; не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не влияет на ЦНС. Замедляет перистальтику кишечника, повышает тонус анального сфинктера. Применяют лоперамид при острой и хронической диарее неинфекционного происхождения в виде сублингвальных таблеток или капсул для назначения внутрь.

Карминативные средства

Симетикон (Simethicone; эспумизан) — карминативное (ветрогонное) средство. Обладает свойствами поверхностно-активного вещества; пеногаситель. Уменьшает газообразование в кишечнике. Назначают симетикон внутрь при метеоризме, вздутии кишечника, кишечной колике.

Растительные спазмолитические и карминативные средства

Укропа пахучего плоды (fructus Anethi graveolentis) содержат эфирное масло, флавоноиды, каротин, витамин С, фитонциды. Настой плодов укропа пахучего при назначении внутрь оказывает на кишечник спазмолитическое и в связи с этим карминативное (ветрогонное) действие. Кроме того, обладает муколитическими и бактериостатическими свойствами. Назначают настой плодов укропа пахучего при метеоризме; кроме того, применяют как отхаркивающее средство.

Фенхеля плодов (fructus Foeniculi; волошский или аптечный укроп) **настой, масло фенхелевое** (olei Foeniculi; по 5—10 капель на прием), **укропную воду** (Aqua Foeniculi; 1 часть фенхелевого масла на 1000 частей воды) назначают внутрь в качестве спазмолитических и карминативных (ветрогонных) средств при ме-

теоризме, а также в качестве желчегонных, муколитических, мочегонных средств. Масло фенхелевое применяют также как отхаркивающее средство.

Тмина плоды (fructus Cari carvi) содержат эфирное масло. Настой плодов тмина используют в качестве карминативного средства при метеоризме.

Кориандра плодов (fructus Coriander) **настой** при назначении внутрь повышает аппетит, оказывает спазмолитическое, карминативное (ветрогонное) и желчегонное действие. Применяют настой плодов кориандра при анорексии, спазмах желудка, тонкого кишечника, спастическом колите, холецистите, дискинезии желчных путей, метеоризме.

Средства, стимулирующие моторику кишечника

Моторику кишечника стимулируют М-холиномиметики *(с. 66)*, антихолинэстеразные средства *(с. 75)*. В частности, при послеоперационной атонии кишечника применяют **ацеклидин** (Aceclidine), **неостигмин** (Neostigmine; прозерин). Избирательное стимулирующее влияние на моторику кишечника оказывают слабительные средства.

Слабительные средства

Слабительные средства назначают при констипации (запорах); солевые слабительные, кроме того, — при отравлениях, для уменьшения всасывания токсических веществ и удаления их из кишечника.

Действие большинства слабительных средств связано с их способностью прямо или опосредованно стимулировать рецепторы слизистой оболочки кишечника и вызывать рефлекторное усиление перистальтики.

По локализации действия вещества этой группы делят на:

1) слабительные средства, действующие на протяжении всего кишечника, — макрогол, солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат), касторовое масло; действуя на тонкий кишечник, эти вещества при систематическом применении могут нарушать всасывание питательных веществ;
2) слабительные средства, действующие избирательно на толстый кишечник, — лактулоза, натрия пикосульфат, бисакодил, препараты, содержащие антрагликозиды; эти препараты могут применяться систематически при хронической констипации.

По механизму действия слабительные средства делят на:

1) вещества, непосредственно раздражающие рецепторы слизистой оболочки кишечника, — натрия пикосульфат, бисакодил, препараты, содержащие антрагликозиды (препараты сенны, крушины, ревеня, алоэ), касторовое масло, глицерин;
2) вещества, увеличивающие объем содержимого кишечника и вызывающие рефлекторную стимуляцию моторики кишечника, — ламинария;
3) вещества, повышающие осмотическое давление в кишечнике и в связи с этим увеличивающие объем содержимого кишечника (осмотические слабительные средства), — макрогол, солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат), лактулоза, мукофальк;
4) вещества, изменяющие консистенцию содержимого кишечника, — жидкий парафин (вазелиновое масло).

Вещества, непосредственно раздражающие рецепторы кишечника

Натрия пикосульфат (Sodium picosulfate; гутталакс, лаксигал) — пролекарство. Препарат назначают внутрь в виде капель (по 10—30 капель на прием). Под влиянием микрофлоры толстого кишечника натрия пикосульфат расщепляется с образованием дифенола, раздражающего рецепторы толстого кишечника. Назначают натрия пикосульфат обычно на ночь; действует через 6—12 ч.

Бисакодил (Bisacodyl; дульколакс) — синтетическое вещество, производное дифенилметана. При назначении внутрь гидролизуется с образованием соединения, которое стимулирует чувствительные рецепторы толстого кишечника и усиливает перистальтику. Повышает секрецию слизи в толстом кишечнике. Действие проявляется через 6—8 ч. При использовании бисакодила в ректальных суппозиториях препарат действует через 15—30 мин.

Так как активное соединение, раздражающее рецепторы, образуется частично уже в желудке, препарат может вызывать спастические боли в области желудка. В тонком кишечнике происходит частичное всасывание бисакодила; возможно резорбтивное токсическое действие.

Касторовое масло (Oleum Ricini; получают из семян клещевины), в отличие от других растительных масел, при расщеплении в двенадцатиперстной кишке образует рициноловую кислоту, которая, раздражая рецепторы тонкого и толстого кишечника, усиливает перистальтику.

Считают также, что рициноловая кислота, действуя как поверхностно-активное вещество, препятствует всасыванию воды в кишечнике и таким образом увеличивает объем содержимого кишечника и рефлекторно усиливает перистальтику.

Действие касторового масла проявляется через 3—6 ч после приема внутрь (назначается обычно в капсулах, так как обладает неприятным вкусом). Применяют касторовое масло при острой констипации; в частности, в детской практике (5—15 мл на прием). В акушерстве касторовое масло иногда используют для стимуляции родовой деятельности (рефлекторное действие), назначая внутрь по 40—50 мл. Систематическое назначение касторового масла не рекомендуется, так как постоянное раздражение слизистой оболочки тонкого кишечника нарушает пищеварение.

Глицерол (Glycerol; глицерин) при ректальном введении в составе ректальных суппозиториев (свечей) оказывают умеренное раздражающее действие (осмотическое действие глицерина). Препарат рекомендуют назначать после завтрака. Слабительный эффект проявляется через 15—30 мин.

Препараты, содержащие антрагликозиды

Препараты, содержащие антрагликозиды, — препараты листьев сенны (александрийский лист), плодов сенны, коры крушины, плодов жостера, корня ревеня содержат антрагликозиды, которые расщепляются микрофлорой толстого кишечника с образованием соединений, раздражающих рецепторы толстого кишечника и снижающих всасывание воды и электролитов.

По эффективности препараты располагаются: препараты листьев сенны > плодов сенны > коры крушины, плодов жостера > корня ревеня.

Листья сенны (folia Sennae) содержат диантроновые гликозиды (сеннозиды A—G) и антрахиноновые гликозиды. Настой или сухой экстракт листьев сенны назначают при хронической констипации внутрь на ночь; действие наступает через 8—10 ч.

Сеннозиды А + В (Sennosides A + B; сенналакс, глаксена) при назначении внутрь расщепляются микрофлорой толстого кишечника с образованием веществ, которые в толстом кишечнике стимулируют рецепторы кишечника, нарушают всасывание натрия и воды, увеличивают секрецию и таким образом увеличивают объем содержимого толстой кишки. Слабительный эффект наступает через 8—10 ч. Препарат назначают на ночь при хронических запорах.

Крушины кора (cortex Frangulae) содержит антрагликозиды, близкие к антрагликозидам ревеня, сапонины, дубильные вещества. В качестве слабительных средств назначают внутрь отвар 1:10, жидкий экстракт крушины.

Жостера слабительного плоды (fructus Rhamni catharticae) содержат антрагликозиды. Отвар или настой плодов жостера 1:10 назначают в качестве слабительного внутрь на ночь.

Ревеня корень (radix Rhei; radix Rhubarb) содержит антрагликозиды, таногликозиды, хризофановую кислоту, смолистые вещества. После расщепления антрагликозидов в кишечнике образуются эмодин и другие производные антрацена. Эмодин и хризофановая кислота раздражают в основном слизистую оболочку толстой кишки. Таблетки ревеня или порошок корня ревеня в качестве слабительного средств назначают на ночь (действие через 8—10 ч). В малых дозах препараты корня ревеня за счет содержания таногликозидов оказывают защитное (вяжущее) действие на слизистую оболочку толстого кишечника. Кроме того, препараты корня ревеня обладают желчегонными свойствами.

К препаратам, содержащим антрагликозиды, развивается привыкание: через 5 лет препараты эффективны только у каждого второго пациента.

При применении указанных препаратов могут быть боли в животе, метеоризм. При длительном применении происходит накопление метаболитов антрагликозидов в слизистой оболочке и ганглионарных сплетениях кишечника. Это может вести к атрофии слизистой оболочки, мышечного слоя и нервных сплетений кишечника. Возможны воспалительные изменения, сходные с язвенным колитом.

При применении в течение года накопление метаболитов антрагликозидов в слизистой оболочке толстого кишечника ведет к развитию псевдомеланоза (окрашивание слизистой оболочки в черный цвет). При длительном применении препаратов антрагликозидов чаще развивается колоректальный рак. Препараты сенны вызывают окрашивание мочи в красный или коричневый цвет.

Средства, увеличивающие объем содержимого кишечника

Ламинария сахаристая (Laminaria saccharina; морская капуста) содержит высокомолекулярные полисахариды и йодистые соли. При приеме внутрь препарат поглощает воду и увеличивается в объеме. При этом раздражаются рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно усиливается перистальтика кишечника. Препарат назначают внутрь по 1 чайной ложке при хронической констипации. Кроме того, ламинарию применяют при атеросклерозе и гипофункции щитовидной железы, связанной с недостаточностью йода.

Осмотические слабительные средства

Макрогол (Macrogol; Macrogol 4000; форлакс) — полиэтиленгликоль 4000 (мол. масса 4000); высокомолекулярное вещество, способное удерживать молекулы воды. Повышает осмотическое давление, задерживает всасывание воды и таким образом увеличивает объем содержимого кишечника. Не всасывается в ЖКТ, не метаболизируется, не изменяет рН и микрофлору кишечника. Назначают внутрь 1 раз в сутки утром по 10 г в 250 мл воды для симптоматического лечения констипации. Слабительный эффект наступает через 24—48 ч. Привыкание к препарату не развивается.

Магния сульфат (Magnesium sulfate; $MgSO_4$) и **натрия сульфат** (Sodium sulfate; Na_2SO_4) — солевые слабительные. Мало всасываются в кишечнике и при назначении внутрь в дозах 15—30 г повышают осмотическое давление в просвете кишечника, вследствие чего задерживается всасывание воды. Объем содержимого кишечника увеличивается; это ведет к раздражению механорецепторов слизистой оболочки и усилению перистальтики тонкого и толстого кишечника. Действие развивается через 4—6 ч, а при назначении вместе с достаточным количеством воды (1—2 стакана) — через 3—4 ч.

Солевые слабительные используют:

- при острой констипации;
- при отравлениях:
  - —для уменьшения всасывания токсических веществ,
  - —для удаления токсических веществ из кишечника.

Нельзя назначать солевые слабительные систематически: нарушается всасывание питательных веществ в тонком кишечнике. Поэтому при хронической констипации солевые слабительные не используют.

Магния сульфат нельзя назначать при почечной недостаточности, так как в этом случае ионы Mg^{2+}, которые, хотя и в небольшой степени, всасываются в кишечнике, задерживаются в организме и оказывают резорбтивное действие (снижают артериальное давление, оказывают угнетающее влияние на ЦНС).

Лактулоза (Lactulose; дюфалак) — полусинтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. У человека отсутствует фермент, способный расщеплять лактулозу на моносахариды. Поэтому лактулоза не всасывается в тонком кишечнике и поступает неизмененной в толстый кишечник, где расщепляется микрофлорой толстого кишечника. При этом образуются низкомолекулярные органические кислоты — молочная, а также муравьиная и уксусная кислоты. Снижается pH, повышается осмотическое давление, уменьшается всасывание воды и увеличивается объем содержимого толстого кишечника. В связи с этим стимулируется перистальтика толстого кишечника. Слабительный эффект развивается через 24—48 ч. Назначают лактулозу при хронических запорах внутрь в сиропе 1 раз в день утром во время еды. При применении лактулозы может быть ощущение вздутия и распирания живота.

Мукофальк (Mucofalk) — осмотическое слабительное средство растительного происхождения. Гранулы из гидрофильных волокон оболочки семян подорожника (Plantago ovata) для приготовления суспензии. Применяют внутрь при констипации 2—3 раза в день.

Вещества, изменяющие консистенцию содержимого кишечника

Парафин жидкий (Paraffinum liquidum; вазелиновое масло) — бесцветная жидкость, которая не всасывается в ЖКТ и при назначении внутрь в количестве 20—40 мл оказывает выраженное слабительное действие. Препарат не рекомендуют назначать на ночь. При попадании в дыхательные пути возможно развитие химической пневмонии.

33.9. Пробиотики (эубиотики)

Пробиотиками (эубиотики) называют препараты живых бактерий нормальной микрофлоры кишечника: бифидумбактерий, лактобактерий, кишечной палочки. При систематическом назна-

чении этих препаратов внутрь при дисбактериозе кишечника снижается активность патогенных и условно-патогенных бактерий, восстанавливается нормальный биоценоз кишечника, нормализуется пищеварение. Применяют эти препараты внутрь при дисбактериозе кишечника.

К препаратам, содержащим бифидумбактерии, относятся **бифидумбактерин** (Bifidumbacterin), **пробифор** (Probifor).

К препаратам, содержащим лактобактерии, относятся **лактобактерин** (Lactobacterin), **гастрофарм** (Gastropharm).

Линекс (Linex) содержит бифидумбактерии и лактобактерии.

К препаратам, содержащим кишечную палочку *(E. coli)*, относятся **колибактерин** (Colibacterin), **бификол** (Bificol).

Хилак форте (Hilak forte) содержит кишечную палочку и лактобактерии.

II.6. Средства, влияющие на миометрий

Глава 34. Средства, влияющие на миометрий

В дне матки имеются пейсмейкерные клетки, генерирующие импульсы, которые вызывают постоянные ритмические сокращения миометрия. Эти сокращения усиливаются во время менструаций. При сокращениях миометрия сдавливаются кровеносные сосуды и периодически возникает ишемия миометрия, которая может проявляться болью.

Во время беременности сократительная активность миометрия снижается под влиянием прогестерона (выделяется желтым телом), а затем гормона плаценты, обладающего сходными свойствами.

Перед родами под влиянием эстрогенов в миометрии увеличивается количество рецепторов окситоцина (гормон задней доли гипофиза). В плодной жидкости повышается уровень фактора активации тромбоцитов (ФАТ), который стимулирует фосфолипазу A_2 и таким образом повышает уровень простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$. Указанные простагландины и окситоцин вызывают начало родов, стимулируют родовую деятельность, а после родов повышают тонус миометрия, в связи с чем сдавливаются сосуды миометрия и прекращается послеродовое маточное кровотечение.

Существуют лекарственные препараты окситоцина и простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$. Их можно использовать для вызывания и стимулирования родовой деятельности. Однако препараты простагландинов при внутривенном введении могут вызывать рвоту, диарею; простагландин E_2 снижает артериальное давление, простагландин $F_{2\alpha}$ может вызвать бронхоспазм. Поэтому в акушерской практике при родовспоможении чаще используют окситоцин.

Нервная регуляция сократительной активности миометрия осуществляется влияниями парасимпатической и симпатической иннервации. При активации парасимпатической иннервации сокращения миометрия усиливаются. Аналогичный эффект возникает при активации симпатических влияний через α_1-адренорецепторы. В то же время при стимуляции β_2-адренорецепторов адреналином тонус и сократительная активность миометрия снижаются.

Классификация средств, влияющих на миометрий:

1) **средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия:** окситоцин, демокситоцин, динопрост, динопростон, мизопростол, гемепрост;
2. **средства, повышающие преимущественно тонус миометрия:** эргометрин, метилэргометрин, эрготамин;
3. **средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия:** салбутамол, фенотерол, гексопреналин, прогестерон, гидроксипрогестерон, магния сульфат, эфир диэтиловый, этанол.

34.1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия

К этой группе относятся препараты окситоцина и простагландинов.

Окситоцин

Окситоцин – гормон задней доли гипофиза. Стимулирует ритмические сокращения, а в более высоких дозах повышает тонус миометрия. Небеременная матка и матка в начале беременности мало чувствительны к действию окситоцина. Во время беременности чувствительность миометрия к окситоцину постепенно повышается и наиболее выражена перед родами, во время родов и в первые сутки после родов.

В период грудного вскармливания окситоцин способствует лактации, усиливая сокращения миоэпителиальных клеток протоков молочных желез.

Окситоцин (Oxytocin) – синтетический препарат гормона окситоцина. Дозируют в МЕ (международные единицы). Вводят внутривенно капельно или внутримышечно для вызывания родов и при слабости родовой деятельности. Противопоказана стимуляция родовой деятельности с помощью окситоцина при недостаточном раскрытии шейки матки, при несоответствии размеров таза и плода, поперечном или косом положении плода, рубцах на матке после кесарева сечения.

В связи со стимулирующим влиянием на тонус миометрия окситоцин применяют для остановки послеродовых гипотонических кровотечений после отделения плаценты.

Побочные эффекты окситоцина:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- повышение тонуса бронхов.

Демокситоцин (Demoxytocin; дезаминоокситоцин) – синтетическое соединение, сходное по строению с окситоцином; устойчиво к окситоциназам и потому действует длительнее. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта и применяется в виде таблеток для трансбуккального (за щеку) введения по тем же показаниям, что и окситоцин.

Препараты простагландинов

Простагландины — биогенные вещества из класса ненасыщенных жирных кислот. Впервые простагландины были выделены из секрета предстательной железы (простаты).

Простагландин E_2 и простагландин $F_{2\alpha}$ оказывают выраженное стимулирующее влияние на миометрий. Простагландин $F_{2\alpha}$ стимулирует сокращения небеременной и беременной матки. Простагландин E_2 действует во время беременности (в поздние сроки беременности активнее простагландина $F_{2\alpha}$).

В отличие от окситоцина простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$:

1) эффективны на всем протяжении беременности (к концу беременности чувствительность миометрия к простагландинам повышается);
2) способствуют раскрытию шейки матки.

Препарат простагландина $F_{2\alpha}$ — динопрост и препарат простагландина E_2 — динопростон эффективны для возбуждения или стимуляции родовой деятельности. Однако при внутривенном введении могут вызывать рвоту, диарею. При применении динопростона может быть снижение артериального давления; динопрост может вызывать бронхоспазм.

Для индукции и стимуляции родовой деятельности динопростон применяют в виде геля для интравагинального введения.

Препараты простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 оказались особенно полезными для прерывания беременности во II триместре.

Динопрост (Dinoprost) применяют для прерывания беременности в I и во II триместрах. До 15-й недели беременности препарат вводят экстраамниально, а после 15-й недели беременности — интраамниально. При слабости родовой деятельности возможно внутривенное капельное введение динопроста.

Динопростон (Dinoprostone; простин E_2) назначают внутрь или в виде вагинального геля для вызывания родовой деятельности. Для прерывания беременности до 28-й недели динопростон вводят внутривенно.

Мизопростол (Misoprostol) и **гемепрост** (Gemeprost) — аналоги простагландина E_1 (действуют аналогично простагландину E_2). Мизопростол назначают внутрь, а гемепрост — в вагинальных суппозиториях в сочетании с мифепристоном (антигестагенное средство) для прерывания беременности в I триместре (8—12 недель беременности).

34.2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия

Преимущественно тонус миометрия повышают препараты алкалоидов спорыньи (гриб, паразитирующий на злаковых растениях) — эргометрин, эрготамин. В акушерской практике чаще используют эргометрин.

Эргометрин (Ergometrine) применяют для профилактики и лечения гипотонических маточных кровотечений; в частности, кровотечений в послеродовом периоде (замедление инволюции матки), послеоперационных кровотечений (кесарево сечение, удаление миомы), кровотечениях после аборта. Вводят эргометрин внутримышечно, внутривенно или назначают внутрь. Прекращение кровотечений связано с повышением тонуса миометрия и сдавлением кровеносных сосудов.

Побочные эффекты эргометрина:
- головная боль, головокружение;
- повышение артериального давления;
- сердечные аритмии.

Метилэргометрин (Methylergometrine) назначают внутрь или вводят внутримышечно для профилактики и лечения гипотонических кровотечений в послеродовом периоде или кровотечений после аборта.

Эрготамин (Ergotamine) повышает тонус миометрия и оказывает прямое сосудосуживающее действие. Препарат назначают внутрь при гипотонических маточных кровотечениях. В связи с сосудосуживающим свойствам (частичный агонист серотониновых 5-HT_{1D}-рецепторов) эрготамин используют для профилактики и купирования приступов мигрени *(с. 155)*.

При беременности алкалоиды спорыньи противопоказаны!

Растительные маточные средства

Пастушьей сумки трава (herba Bursae pastoris) содержит холин, тирамин, сапонины. Настой и жидкий экстракт травы пастушьей сумки стимулируют сокращения миометрия и назначаются внутрь при маточных кровотечениях.

Чистеца трава (herba Stachidis) содержит бетаиновые основания (стахидрин и др.), которые повышают тонус миометрия. Экстракт чистеца жидкий назначают внутрь при маточных кровотечениях.

34.3. Средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия

Лекарственные средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия, применяют для прекращения преждевременной родовой деятельности и в связи с этим их называют **токолитическими средствами** (греч. tokos — роды).

В качестве токолитиков используют β_2-адреномиметики — **сальбутамол** (Salbutamol), **фенотерол** (Fenoterol; партусистен), **гексопреналин** (Hexoprenaline; гинипрал). Для прекращения преждевременной родовой деятельности указанные препараты вводят внутривенно, а по достижении эффекта продолжают назначать внутрь. Кроме того, их применяют:
1) при угрожающих абортах;
2) для подавления сокращений матки при оперативных вмешательствах;
3) при чрезмерно сильной родовой деятельности.

Прогестерон (Progesterone) и **гидроксипрогестерон** (Hydroxyprogesterone) вводят внутримышечно при угрожающем аборте, нарушениях менструального цикла.

Магния сульфат (Magnesium sulfate) оказывает токолитическое действие при внутримышечном или внутривенном введении.

Эфир диэтиловый (Diaethyl aether) при ингаляционном применении и **этанол** (Ethanol; спирт этиловый, Spiritus aethylicus) при внутривенном введении или назначении внутрь оказывают эффективное токолитическое действие.

Средства, ослабляющие сокращения миометрия, могут быть полезными при альгодисменорее. Для уменьшения болей при альгодисменорее применяют спазмолитик миотропного дей-

ствия **дротаверин** (Drotaverine; но-шпа), а также НПВС, которые оказывают не только анальгетическое действие, но и ослабляют сокращения миометрия за счет нарушения синтеза простагландина $F_{2\alpha}$. Из НПВС при альгодисменорее рекомендуют **ибупрофен** (Ibuprofen; бруфен) как один из наименее токсичных НПВС.

II.7. Средства, влияющие на систему крови

Глава 35. Средства, влияющие на систему крови

35.1. Средства, влияющие на кроветворение

Средства, влияющие на эритропоэз

К стимуляторам эритропоэза относятся эпоэтины, цианокобаламин, фолиевая кислота, препараты железа.

Эпоэтин альфа (Epoetin alfa) и **эпоэтин бета** (Epoetin beta; эритростим, рекормон) — рекомбинантные препараты эритропоэтина человека. Применяют при анемиях, связанных с поражением костного мозга, хронической почечной недостаточностью. Вводят под кожу или внутривенно.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) применяют при пернициозной (злокачественной) анемии, связанной с отсутствием в желудке внутреннего фактора Касла, который способствует всасыванию цианокобаламина. Препарат вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Фолиевая кислота (витамин B_c) эффективна при макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии. Препарат назначают внутрь.

Препараты железа применяют для лечения железодефицитных гипохромных анемий, то есть анемий, при которых в эритроцитах снижается содержание гемоглобина. Гипохромные анемии обычно связаны с недостаточным усвоением железа, которое входит в состав гемоглобина.

Железа глюконат (Ferrous gluconate), **железа лактат** (Ferrous lactate), **железа сульфат** (Ferrous sulfate), **железа фумарат** (Ferrous fumarate) назначают внутрь. Железа глюконат, кроме того, вводят внутривенно.

Побочные эффекты препаратов железа:

- констипация или диарея;
- темный стул;
- тошнота;
- боли в эпигастрии.

Средства, влияющие на лейкопоэз

К **стимуляторам лейкопоэза** относятся препараты колониестимулирующих факторов, натрия нуклеинат.

Среди биогенных стимуляторов лейкопоэза выделяют 4 колониестимулирующих фактора (КСФ): гранулоцитарный КСФ (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов), макрофагальный КСФ (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги), гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, интерлейкин-3 (универсальный КСФ).

Молграмостим (Molgrastim; лейкомакс) — рекомбинантный препарат гранолоцитарно-макрофагального КСФ. Применяют при лейкопении, вызываемой противоопухолевыми средствами (вводят под кожу), а также при временной лейкопении после пересадки костного мозга (внутривенное капельное введение).

Филграстим (Filgrastim) — рекомбинантный препарат гранулоцитарного КСФ. Применяют при лейкопении, связанной с химиотерапией опухолей. Вводят внутривенно капельно.

Ленограстим (Lenograstim) — рекомбинантный препарат гранулоцитарного КСФ. Вводят путем внутривенной инфузии или под кожу для уменьшения нейтропении после трансплантации костного мозга, при химиотерапии опухолей, сопровождающейся миелосупрессией.

Натрия нуклеинат (Sodium nucleate) — смесь натриевых солей нуклеиновых кислот, получаемая гидролизом дрожжей. Стимулирует лейкопоэз. Назначают внутрь при лейкопении, агранулоцитозе.

Средства, угнетающие лейкопоэз; к ним относятся многие противоопухолевые средства, которые применяют при лейкозах, лимфогранулематозе *(с. 475)*.

35.2. Средства, влияющие на тромбообразование

Образование тромба в артериальных сосудах начинается с агрегации тромбоцитов, которая возникает при повреждении эндотелия сосудов. К агрегации присоединяется процесс свертывания крови — образование нитей фибрина, которые делают тромб более прочным.

Агрегации тромбоцитов препятствует простациклин (простагландин I_2), выделяемый эндотелием. Свертыванию крови препятствуют антитромбин III и гепарин. Образовавшийся тромб может растворяться под действием фибринолизина (плазмин).

Лекарственные средства, влияющие на тромбообразование, делят на:

1) средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов;
2) средства, влияющие на свертывание крови;
3) средства, влияющие на фибринолиз.

Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов. Антиагреганты

Агрегация тромбоцитов — начальный этап образования тромба. При поверхностном повреждении эндотелия артериальных сосудов (в частности, на поверхности атеросклеротической бляшки при ее разрушении) происходит адгезия тромбоцитов, которые в виде монослоя защищают место повреждения.

При более глубоком повреждении интимы сосудов тромбоциты контактируют с коллагеном субэндотелия и коллаген стенки сосудов, а также тромбин вызывают агрегацию (объединение)

тромбоцитов. Коллаген и тромбин — слабые агреганты. Но при объединении тромбоцитов из тромбоцитов выделяются значительно более эффективные агреганты — тромбоксан A_2 и АДФ. Эти вещества действуют на специфические для них рецепторы в мембране тромбоцитов и вызывают повышение уровня ионов Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов.

Тромбоксан A_2, действуя на специфические тромбоксановые рецепторы — TP_α -рецепторы, через G_q-белки активирует фосфолипазу С, которая способствует образованию инозитолтрифосфата, высвобождающего ионы Ca^{2+}, депонированные во внутриклеточных плотных тубулах (в тромбоцитах плотные тубулы — dens tubules — выполняют роль эндоплазматического ретикулума). Уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается.

Кроме того, тромбоксан A_2 суживает кровеносные сосуды, повышает тонус бронхов.

АДФ, стимулируя один из подтипов пуринергических P_{2Y}-рецепторов мембраны тромбоцитов, через G_i-белки угнетает аденилатциклазу. Снижается уровень цАМФ и, соответственно, активность протеинкиназы. При снижение активности протеинкиназы уменьшается транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы во внутриклеточные плотные тубулы, уменьшается депонирование (секвестрация) Ca^{2+} в плотных тубулах. Уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается.

Повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов ведет к изменению конформации гликопротеинов IIb/IIIa мембраны тромбоцитов и повышению аффинитета этих гликопротеинов к фибриногену — происходит объединение тромбоцитов (одна молекула фибриногена соединяет 2 тромбоцита; *рис. 69*).

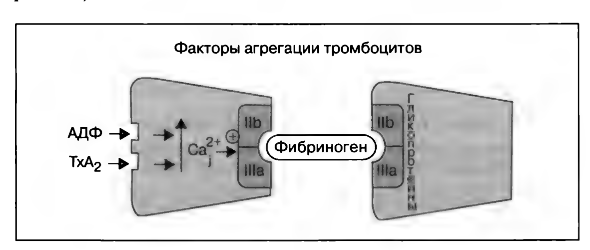


Рис. 69. Факторы агрегации тромбоцитов

Эндогенный антиагрегант — простациклин (простагландин I_2) действует на простациклиновые рецепторы — IP-рецепторы мембраны тромбоцитов и через G_s-белки активирует аденилатциклазу. При этом повышается уровень цАМФ, который стимулирует протеинкиназу. Под влиянием протеинкиназы активируется транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы в плотные тубулы. Уровень цитоплазматического Ca^{2+} снижается; это препятствует агрегации тромбоцитов.

Кроме того, простациклин расширяет кровеносные сосуды, снижает тонус бронхов.

Агреганты:

АДФ $\rightarrow$ P_{2Y}-рец $\rightarrow$ G_i $\rightarrow$ АЦ $\rightarrow\downarrow$ цАМФ $\rightarrow\uparrow Ca^{2+}$.

Тромбоксан A_2 $\rightarrow$ TP-рец $\rightarrow$ G_q $\rightarrow$ ФЛС $\rightarrow\uparrow$ИФ$_3$ $\rightarrow\uparrow Ca^{2+}$.

Простациклин (ПГ I_2):

ПГ I_2 → IP-рец → G_s → АЦ →↑ цАМФ →↓ Ca^{2+}.

В системе каскада арахидоновой кислоты тромбоксан A_2 и простациклин образуются из одних и тех же предшественников — циклических эндопероксидов. Тромбоксан A_2 под влиянием тромбоксансинтазы образуется в тромбоцитах, а простациклин под влиянием простациклинсинтазы — в эндотелии сосудов *(рис. 70).*

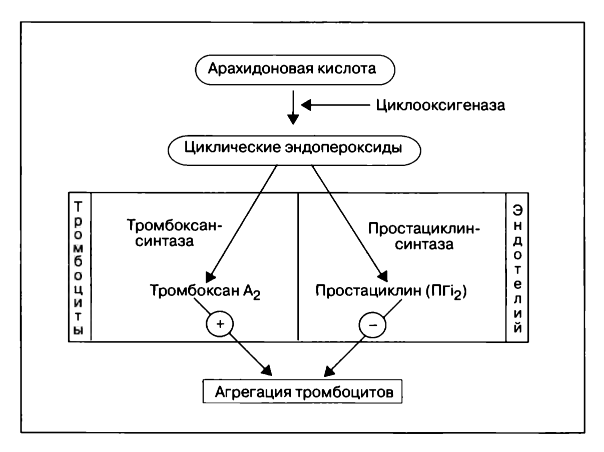


Рис. 70. Влияние тромбоксана A_2 и простациклина на агрегацию тромбоцитов

Тромбоксан A_2 и простациклин образуются из одних и тех же предшественников — циклических эндопероксидов (тромбоксан A_2 в тромбоцитах, а простациклин в эндотелии), но противоположным образом влияют на агрегацию тромбоцитов.

Антиагреганты предупреждают агрегацию тромбоцитов, то есть начальный этап образования тромба. Антиагреганты предупреждают образование тромбов в основном в артериальных сосудах, значительно меньше — в венозных. Используются для профилактики тромбообразования; в частности, для профилактики тромбозов коронарных артерий у больных с коронарной недостаточностью (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), при ишемическом инсульте.

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid; аспирин) относится к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС); эффективное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее средство; в этих качествах применяется в довольно больших дозах — на прием 0,5—1 г 3 раза в день.

В качестве антиагреганта препарат применяют в значительно меньших дозах — 0,1 г (100 мг) 1 раз в сутки. Некоторые клиницисты считают, что достаточно назначать 75 мг и даже 50 мг 1 раз в сутки. В случае острого инфаркта миокарда аспирин применяют до 160—325 мг 1 раз в сутки. При более высоких дозах антиагрегантное действие ослабляется (анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты при повышении дозы увеличиваются).

При назначении внутрь ацетилсалициловая кислота, в отличие от других нестероидных противовоспалительных средств **необратимо** ингибирует (ковалентное ацетилирование) цик-

лооксигеназу-1 в тромбоцитах и эндотелии сосудов и таким образом нарушает образование тромбоксана A_2 и простациклина *(рис. 71)*.

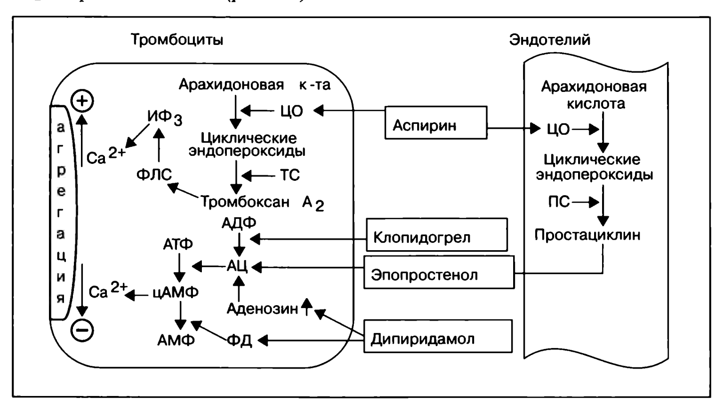


Рис. 71. Механизмы действия антиагрегантов

ЦО — циклооксигеназа; ФЛ С — фосфолипаза С; ПС — простациклинсинтаза; ТС — тромбоксансинтаза.

Преобладает угнетающее влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбоксана A_2. Во-первых, при назначении внутрь ацетилсалициловая кислота начинает действовать на тромбоциты еще в системе воротной вены, до достижения системного эндотелия. Так как биодоступность ацетилсалициловой кислоты - 70%, ее концентрация в крови воротной вены выше, чем в общем кровотоке; следовательно, действие на тромбоциты в крови воротной вены более выражено.

Во-вторых, тромбоциты — безъядерные клетки, в них отсутствует система синтеза циклооксигеназы-1. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, и синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах нарушается на все время их существования — на 7—10 дней. Достаточно небольшой дозы ацетилсалициловой кислоты для полного угнетения синтеза тромбоксана A_2, поэтому при повышении дозы антиагрегантный эффект не увеличивается.

Можно было предположить, что ацетилсалициловая кислота будет действовать как антиагрегант 7—10 дней, но препарат действует 2 дня, так как через 2 дня образуется полный пул новых тромбоцитов.

В эндотелии сосудов существует система ресинтеза циклооксигеназы, и при необратимом ингибировании циклооксигеназы уже через несколько часов происходит синтез нового фермента и образование простациклина.

Считают, что полное ингибирование циклооксигеназы-1 тромбоцитов ацетилсалициловая кислота вызывает в дозе 160 мг. По данным разных авторов, выраженное снижение агрегации происходит при назначении ацетилсалициловой кислоты в дозах 75—325 мг 1 раз в сутки. Чаще всего ацетилсалициловую кислоту назначают в дозе 100 мг 1 раз в сутки; при увеличении дозы до 160—325 мг действие наступает быстрее. При дальнейшем увеличении дозы антиагрегантное действие не повышается и может даже снижаться, так

как в этом случае сказывается угнетающее влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез простациклина.

В качестве антиагреганта ацетилсалициловую кислоту применяют:

1) с первых же часов при остром инфаркте миокарда;
2) для профилактики инфаркта миокарда;
3) при нестабильной стенокардии;
4) после коронарной ангиопластики или стентирования коронарных артерий;
5) при нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу;
6) для профилактики тромбообразования при мерцательной аритмии предсердий в случае противопоказаний к назначению антикоагулянтов;
7) при перемежающейся хромоте.

Индобуфен (Indobufen; ибустрин) — ингибитор циклооксигеназы и тромбоксансинтазы. Обладает антиагрегантным, противовоспалительным и анальгетическим свойствами. Назначают индобуфен внутрь 2 раза в день для профилактики тромбоза при ишемии сосудов сердца, мозга, при тромбофлебитах, тромбозе глубоких вен.

Клопидогрел (Clopidogrel; плавикс) и **тиклопидин** (Ticlopidine; тиклид) — соединения из группы тиенопиридинов. Их активные метаболиты ослабляют действие АДФ (блокируют P_{2Y}-рецепторы АДФ в мембране тромбоцитов). Действие этих соединений необратимо. Антиагрегантный эффект развивается в течение 3—10 дней и сохраняется около 7 дней после отмены препарата. Назначают клопидогрел или тиклопидин внутрь 1—2 раза в день для профилактики инфаркта миокарда, при стентировании или баллонной ангиопластике коронарных сосудов, для профилактики ишемического инсульта у больных атеросклерозом и артериальных тромбозов при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей.

Побочные эффекты:

- кровотечения;
- головная боль, головокружения;
- ульцерогенное действие на желудочно-кишечный тракт, тошнота, рвота, диарея или констипация;
- нарушения функции печени;
- тромбоцитопения, нейтропения (выражена при применении тиклопидина; возможен агранулоцитоз);
- снижение сопротивляемости к инфекциям при нейтропении.

Дипиридамол (Dipyiridamol; курантил, персантин) — антиагрегант и коронарорасширяющее средство. Препятствует агрегации тромбоцитов, так как:

1) ингибирует фосфодиэстеразу, инактивирующую цАМФ, и в связи с этим повышает в тромбоцитах уровень цАМФ (уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов снижается);
2) увеличивает уровень аденозина (препятствует захвату аденозина эритроцитами и клетками эндотелия; ингибирует аденозиндезаминазу), который через A_2-рецепторы активирует аденилатциклазу и поэтому обладает антиагрегантными свойствами *(рис. 72).*

Дипиридамол расширяет коронарные сосуды за счет повышения уровня цАМФ в гладкомышечных волокнах сосудов.

Применяют дипиридамол для профилактики коронарной недостаточности и ишемических инсультов, а также артериальных тромбозов при перемежающейся хромоте. Назначают внутрь 3—4 раза в день. В диагностических целях (для выявления стабильной стенокардии) вводят

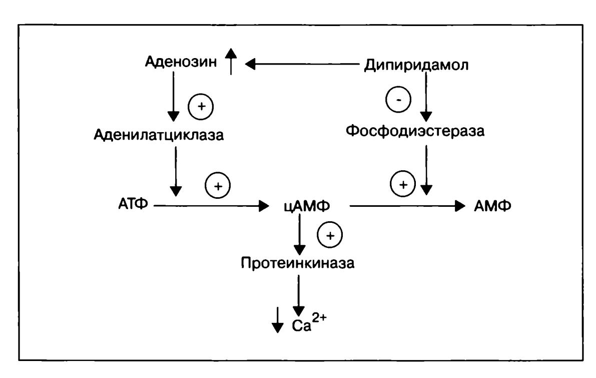


Рис. 72. Механизм антиагрегантного действия дипиридамола

внутривенно. За счет «синдрома обкрадывания» дипиридамол может провоцировать изменения ЭКГ, характерные для стабильной стенокардии.

Побочные эффекты дипиридамола:

- тошнота;
- головокружение, головная боль;
- артериальная гипотензия;
- приливы;
- тахикардия;
- аллергические реакции.

Противопоказан дипиридамол при стабильной стенокардии (стенокардии напряжения), остром инфаркте миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточности, выраженной артериальной гипотензии, геморрагических диатезах.

Пентоксифиллин (Pentoxifylline; агапурин, трентал) — ингибитор фосфодиэстераз. Снижает агрегацию тромбоцитов, оказывает миотропное сосудорасширяющее и положительное инотропное действие. Препарат применяют при ишемическом инсульте, нарушениях периферического кровообращения. Назначают внутрь или внутривенно капельно.

Абциксимаб (Abciximab; реопро) — препарат химерных моноклональных антител к гликопротеинам IIb/IIIa. Вводят внутривенно капельно при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта миокарда, тромбоза при ангиопластике коронарных сосудов, при ишемическом инсульте.

Побочные эффекты:

- артериальная гипотензия;
- тромбоцитопения;
- кровотечения;
- тошнота;
- боли в спине.

Эптифибатид (Eptifibatide; интегрилин) — синтетический пептидный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa. Применяют путем внутривенной инфузии при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных сосудов. После инфузии быстро исчезает из крови.

Антигемофильный фактор VIII (Antihemophilic factor VIII) — препарат фактора свертывания крови VIII, с недостатком которого связывают гемофилию А. Применяют при гемофилии А; вводят внутривенно.

Антигемофильный фактор IX (Factor IX) — препарат фактора свертывания крови IX, который превращается в фактор IXa и в комбинации с фактором VIII активирует фактор X, способствующий переходу протромбина в тромбин. Применяют препарат при гемофилии В; дозируют в МЕ, вводят внутривенно.

Этамзилат (Etamsylate; дицинон) стимулирует превращение протромбина в тромбин, а также увеличивает образование тромбоцитов. Оказывает ангиопротекторное действие. Назначают этамзилат внутрь, внутримышечно или внутривенно при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях (легочных, кишечных), для профилактики послеоперационных кровотечений, при геморрагических диатезах, тромбоцитопении.

Растительные кровоостанавливающие средства

Крапивы листья (folia Urticae) содержат витамин К, витамин С, каротин, рутин, изокверцетин, дубильные вещества. Настой листьев крапивы оказывает кровоостанавливающее (гемостатическое) и сосудосуживающее действие. Назначают настой листьев крапивы 1:20 внутрь при легочных, почечных, кишечных, маточных кровотечениях.

Кроме того, настой листьев крапивы обладает диуретическими, желчегонными и противовоспалительными свойствами и в связи с этим применяется при инфекциях мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, холециститах, гастритах. При местном применении настой листьев крапивы способствует росту волос.

Калины кора (cortex Viburni opuli) содержит 4% дубильных веществ, соли органических кислот и другие вещества, которые обладают гемостатическим, утеротоническим, вяжущим, противовоспалительным свойствами. Отвар или жидкий экстракт калины назначают внутрь при маточных кровотечениях, а также в качестве противовоспалительного средства местно при стоматитах, гингивите, пародонтозе.

Кровохлебки корневища с корнями (rhizomata cum radicibus Sanguisorbae) содержат дубильные вещества, витамин С. Отвар и экстракт кровохлебки жидкий назначают внутрь при маточных кровотечениях, а также как вяжущее средство при диарее.

Перца водяного трава (herba Polygoni hydropiperis; горца перечного трава) содержит витамин К, рутин и другие флавоноиды. Экстракт и настой травы горца перечного повышают свертываемость крови и снижают проницаемость сосудов. Применяют препараты травы горца перечного при маточных кровотечениях.

Тысячелистника трава (herba Millefolii) содержит алкалоид ахиллеин, каротин, витамин С, дубильные вещества, эфирное масло, в состав которого входят прозулен, цинеол, l-камфора. Препараты травы тысячелистника обладают кровоостанавливающим, противовоспалительным, ранозаживляющим свойствами. Назначают внутрь жидкий экстракт или настой травы тысячелистника в качестве гемостатического средства при носовых, зубных, маточных, геморроидальных кровотечениях.

Арники цветки (flores Arnicae) содержат эфирное масло, дубильные вещества, арницин, цинарин, холин, триметиламин, каротин, витамин С, камедь, минеральные соли. Настойка и отвар цветков арники обладают кровоостанавливающим, желчегонным, противовоспалительным, ранозаживляющим, анальгетическими свойствами. Способствуют расширению коронарных сосудов, снижению уровня холестерина в плазме крови. Внутрь препараты арники назначают при маточных кровотечениях, а также при холециститах, холангитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Наружно препараты арники применяют при ушибах, ссадинах, гематомах, гнойничковых заболеваниях кожи, трофических язвах, ожогах, отморожениях, мышечных и суставных болях.

Средства, снижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Различают:

1) антикоагулянты прямого действия (действуют на факторы свертывания в крови);
2) антикоагулянты непрямого действия (нарушают образование протромбина в печени).

Эпопростенол – препарат простациклина. Действует несколько минут. Вводят внутривенно капельно при экстракорпоральном кровообращении (гемодиализе) для предупреждения оседания тромбоцитов на поверхности аппарата, а также при легочной гипертензии.

Средства, влияющие на свертывание крови

При участии витамина К в печени образуется протромбин, который под влиянием активаторов протромбина, (в частности, фактора Ха), и при участии Ca^{2+} превращается в тромбин.

Тромбин способствует образованию из фибриногена нерастворимых нитей фибрина *(рис. 73)*.

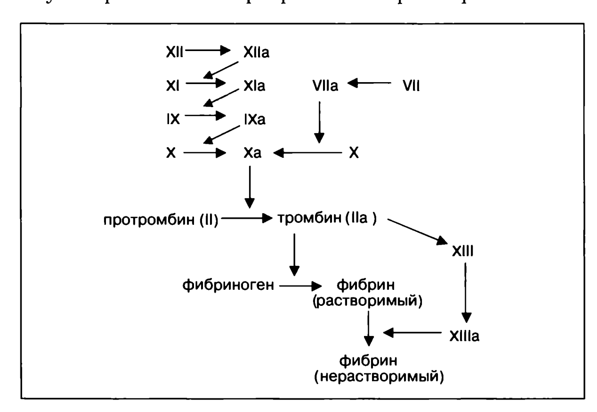


Рис. 73. Факторы свертывания крови

Антитромбин III ослабляет действие тромбина и фактора Ха; активность антитромбина III повышается при взаимодействии с гепарином.

Средства, повышающие свертывание крови

Синтез в печени факторов свертывания крови II (протромбин), VII, IX и X зависит от витамина К. Различают витамин K_1 – филлохинон (содержится в растениях), витамин K_2 – менахинон (вырабатывается микрофлорой кишечника) и витамин K_3 – менадион (предшественник витамина K_1).

В медицинской практике применяют препарат витамина K_1 **фитоменадион** (Phytomenadione), синтетический аналог витамина K_3 **менадион** (Menadione) и водорастворимое производное менадиона – **менадиона натрия бисульфит** (Menadione sodium bisulfite; викасол). Эти препараты способствуют образованию протромбина. Назначаются при кровотечениях, связанных с гипопротромбинемией, при гиповитаминозе K_1. Фитоменадион, менадион и менадиона натрия бисульфит назначают внутрь и внутримышечно. Фитоменадион и менадион применяют также при передозировке непрямых антикоагулянтов в качестве их антагониста (менадиона натрия бисульфит в этом случае малоэффективен).

Антикоагулянты прямого действия

К антикоагулянтам прямого действия относятся нефракционированный гепарин, низкомолекулярные (фракционированные) гепарины, гепариноиды, антитромбин III, препарат гирудина — лепирудин, натрия цитрат.

Гепарин (Heparin) — естественный антикоагулянт, который получают из тканей животных; сульфатированный мукополисахарид; молекулярная масса 15 000.

Гепарин действует как ко-фактор антитромбина III. Антитромбин III инактивирует тромбин (фактор свертывания крови IIa; протеаза плазмы крови, которая превращает растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин), а также факторы свертывания крови IXa, Xa, XIa, XIIa. Действие антитромбина III относительно медленное.

Гепарин образует комплекс с тромбином и антитромбином III. При этом действие антитромбина III на тромбин ускоряется примерно в 1000 раз; активность тромбина быстро снижается, уменьшается образование нерастворимых нитей фибрина.

В комплексе с антитромбином III гепарин ингибирует также факторы свертывания крови IXa, Xa, XIa, XIIa. Таким образом, при действии гепарина снижается активность тромбина и нарушается образование тромбина из протромбина. Гепарин не действует на тромбин, связанный с фибрином (в этом соединении тромбин сохраняет ферментную активность).

Лекарственный препарат гепарина дозируют в ЕД и вводят обычно внутривенно капельно, реже — под кожу (внутримышечно не вводят из-за опасности гематом). Длительность действия после однократного введения — 4—12 ч (в зависимости от дозы и способа введения).

После прекращения действия гепарина свертываемость крови повышается. Под кожу гепарин следует вводить каждые 8—12 ч.

Выпускают препарат гепарина во флаконах по 5 мл с содержанием 5000 ЕД в 1 мл.

Применяют гепарин:

1) для профилактики и лечения тромбозов глубоких вен;
2) при тромбоэмболии легочной артерии;
3) при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда;
4) при ангиопластике коронарных сосудов;
5) при острой тромботической окклюзии периферических артерий;
6) для предупреждения тромбозов периферических артерий;
7) для профилактики тромбообразования при фибрилляции предсердий.

Местно применяют гепариновую мазь.

Так как гепарин связывается с белками плазмы, клетками эндотелия, выраженность антикоагулянтного эффекта может варьировать. Поэтому при длительном применении гепарина необходим мониторинг свертываемости крови.

Побочные эффекты гепарина:

- геморрагии;
- реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия);
- тромбоцитопения;
- гиперкалиемия (не следует применять совместно с ингибиторами АПФ);
- остеопороз при длительном применении.

Противопоказан гепарин при нарушениях свертывания крови, геморрагических диатезах, тромбоцитопении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменной бо-

лезни, маточных и геморроидальных кровотечениях, тяжелой артериальной гипертензии, после тяжелых травм и оперативных вмешательств.

При передозировке гепарина в качестве антагониста внутривенно вводят **протамина сульфат** (1 мг протамина сульфата нейтрализует 80—100 ЕД гепарина).

Низкомолекулярные гепарины (фракционированные гепарины) представляют собой низкомолекулярные фрагменты гепарина. Величина их молекул примерно в 3 раза меньше молекул гепарина (молекулярная масса около 5000). Поэтому эти соединения, в отличие от гепарина, не могут образовывать комплекс с тромбином и антитромбином III, а соединяются только с антитромбином III и в комплексе с антитромбином III снижают активность фактора Xa. За счет этого нарушается превращение протромбина в тромбин. На активность тромбина низкомолекулярные гепарины существенно не влияют.

Низкомолекулярные гепарины вводят под кожу. По сравнению с гепарином антикоагулянтный эффект более стабилен. В отличие от гепарина действуют более продолжительно и в меньшей степени вызывают тромбоцитопению, остеопороз и геморрагии. Протамина сульфат неполностью устраняет их действие.

Дальтепарин натрий (Dalteparin sodium) — сульфатированный полисахарид, получаемый из нефракционированного свиного гепарина. Отличается от гепарина большей биодоступностью при подкожном введении (87%; у гепарина — 20—30%) и более длительным действием, что позволяет назначать препарат 1—2 раза в сутки. При введении под кожу максимальный эффект развивается через 2—4 ч. Вводят дальтепарин под кожу для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; в частности, после хирургических операций.

Из других препаратов этой группы применяют **надропарин кальций** (Nadroparin calcium; фраксипарин), **эноксапарин натрий** (Enoxaparin sodium; клексан). Указанные препараты вводят обычно под кожу 2 раза в сутки при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, при ангиопластике коронарных сосудов, ишемическом инсульте, тромбозах глубоких вен, для профилактики тромбоэмболии после хирургических операций.

При передозировке низкомолекулярных гепаринов в качестве их антагониста внутривенно вводят протамина сульфат.

Фондапаринукс (Fondaparinux) — синтетический пентасахаридный аналог низкомолекулярных гепаринов. В сочетании с антитромбином ингибирует только фактор Xa, но не тромбин. Вводят под кожу 1 раз в сутки.

Гепариноиды (сульфатированные глюкозаминогликаны), в частности, сулодексид, сходны по действию с гепарином (активируют действие антитромбина III).

Сулодексид (Sulodexide) снижает активность фактора Xa и уровень фибриногена. Активирует синтез простациклина. Повышает уровень тканевого активатора профибринолизина (устраняет действие ингибитора тканевого активатора профибринолизина) и таким образом активирует фибринолиз. Применяют сулодексид при ангиопатиях с повышенным риском тромбообразования. Препарат назначают внутрь, а также вводят внутримышечно или внутривенно.

Антитромбин III (Antitrombin III) — лекарственный препарат антитромбина III. Ингибирует тромбин и в меньшей степени факторы IXa, Xa, XIa, XIIa. Дозируют в МЕ и применяют внутривенно для лечения и профилактики тромбоэмболий, связанных с недостатком антитромбина III.

Лепирудин (Lepirudin; рефлюдан) — рекомбинантный препарат гирудина. Гирудин — полипептид; выделен из секрета желез медицинских пиявок (Hirudo medicinalis). Оказывает прямое необратимое ингибирующее действие на свободный тромбин и в меньшей степени на тромбин, связанный с фибрином. Не вызывает тромбоцитопении. Назначают лепирудин для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий; в частности, пациентам, у которых гепарин вызывает тромбоцитопению. Вводят внутривенно или под кожу.

Натрия цитрат (Sodium citrate) связывает ионы Ca^{2+} (образуется кальция цитрат), необходимые для действия факторов свертывания крови IXa и Xa. Применяют натрия цитрат для предупреждения свертывания крови при ее консервации.

Антикоагулянты непрямого действия

Среди антикоагулянтов непрямого действия выделяют:

- *производные монокумарина* — **варфарин, аценокумарол**;
- *производные дикумарина* — **этил бискумацетат**;
- *производные индандиона* — **фениндион**.

Варфарин (Warfarin) — антикоагулянт непрямого действия с наиболее стабильным эффектом. Предупреждает зависимое от витамина К образование (γ-глутамилкарбоксилирование) факторов II, VII, IX и X. Терапевтическая широта варфарина невелика. Эффективность варфарина может меняться в зависимости от всасывания в кишечнике, содержания витамина К в пище, влияния не метаболизм варфарина в печени других лекарственных веществ.

Назначают варфарин внутрь 1 раз в сутки для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, для уменьшения вероятности тромбообразования при инфаркте миокарда, мерцательной артимии предсердий. Побочные эффекты варфарина:

- кровотечения;
- кровоизлияния.

Из других антикоагулянтов непрямого действия применяют **аценокумарол** (Acenocoumarol; синкумар), **этил бискумацетат** (Ethyl biscoumacetate; неодикумарин), **фениндион** (Phenindione; фенилин). Препаратами выбора являются варфарин и аценокумарол. Эффект этил бискумацетата непостоянен; фениндион относительно более токсичен.

Эти препараты ингибируют редуктазу витамина К и препятствуют восстановлению активной формы витамина К (гидрохинон) из неактивной (эпоксид). В связи с этим нарушается образование в печени факторов свертывания крови II (протромбин), VII, IX, X. Препараты назначают внутрь; действие развивается через 24—48 ч; полный эффект достигается примерно через 4 суток. При резком прекращении лечения возможно повышение свертываемости крови.

Применяют указанные препараты для длительной профилактики и лечения тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, профилактики инфаркта миокарда, профилактики тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий.

Побочные эффекты непрямых антикоагулянтов:

- кровотечения;
- тошнота, рвота, диарея;
- нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- аллергические реакции;
- алопеция.

В качестве антагониста непрямых антикоагулянтов применяют **фитоменадион**.

Противопоказаны непрямые антикоагулянты при геморрагических диатезах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности (тератогенное действие в I триместре; риск кровотечений в родах), тяжелой артериальной гипертензии (опасность геморрагического инсульта), нарушениях функции почек, печени.

Средства, влияющие на фибринолиз

Фибринолитические средства

Естественным фибринолитиком является фибринолизин (плазмин) — фермент, разрушающий нити фибрина.

Фибринолизин образуется из профибринолизина (плазминогена) под влиянием тканевого активатора профибринолизина, активность которого повышается в присутствии фибрина *(рис. 74)*.

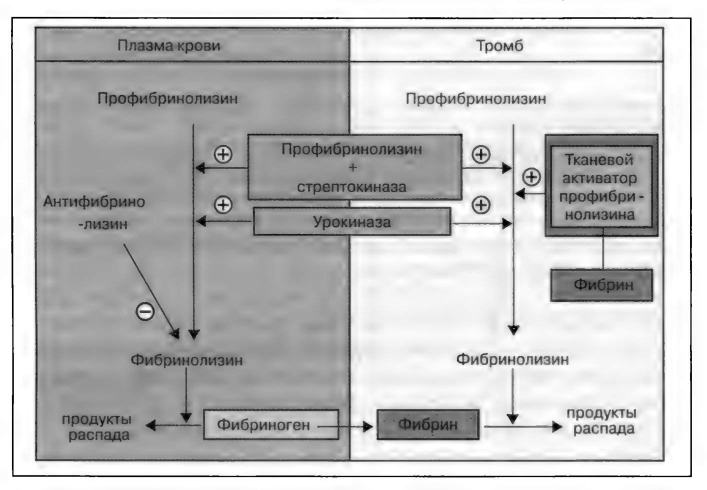


Рис. 74. Механизмы действия фибринолитических средств

В качестве фибринолитических средств используют вещества, стимулирующие превращение профибринолизина в фибринолизин, — алтеплазу, стрептокиназу, анистреплазу, урокиназу, проурокиназу. Вводят эти препараты внутривенно.

Алтеплаза (Alteplase; активаза, актилизе) — рекомбинантный препарат тканевого активатора профибринолизина; гликопротеин. Действует только в области тромба, в присутствии фибрина (активирует плазминоген, адсорбированный на фибрине); способствует растворению тромба. Не вызывает снижения уровня фибриногена. Вводят алтеплазу внутривенно (болюсно, а затем путем инфузии) в первые 6—12 ч при инфаркте миокарда, а также при ишемическом

инсульте, при острой тромбоэмболии легочной артерии. При применении препарата возможны кровотечения, связанные с растворением физиологических тромбов.

Стрептокиназа (Streptokinase; кабикиназа) — фибринолитик, выделенный из культуры β-гемолитического стрептококка. Образует с профибринолизином комплекс, который способствует превращению профибринолизина в фибринолизин в области тромба и в плазме крови. Фибринолизин, образованный в плазме крови, разрушает фибриноген, поэтому уменьшается агрегация тромбоцитов. Продукты превращения фибриногена снижают свертывание крови. Вводят стрептокиназу внутривенно капельно при остром инфаркте миокарда, тромбозе сосудов сетчатки глаз, острой артериальной тромбоэмболии, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозе глубоких вен.

Побочные эффекты стрептокиназы:
- кровотечения;
- тошнота, рвота;
- реакции гиперчувствительности (крапивница; иногда анафилактический шок);
- брадикардия;
- снижение артериального давления;
- нейропатия.

Анистреплаза (Anistreplase) — комплекс стрептокиназы с профибринолизином. Вводят внутривенно. Длительность действия — 4—6 ч.

Урокиназа (Urokinase; укидан) — препарат естественного фибринолитика, получаемый из культуры клеток почек человека. Способствует превращению профибринолизина в фибринолизин в области тромба и в плазме крови. Вводят внутривенно капельно при тромбоэмболии легочной артерии, остром инфаркте миокарда (при инфаркте миокарда более эффективно внутрикоронарное введение), тромбозе периферических артерий.

Проурокиназа (Prourokinase) — рекомбинантный одноцепочечный предшественник урокиназы. Вводят внутривенно при остром инфаркте миокарда.

Основное побочный эффект фибринолитических средств — кровотечения.

Противопоказаны фибринолитические средства при геморрагических диатезах, язвенной болезни, нарушениях мозгового кровообращения, тяжелых заболеваниях печени, при недавних травмах, в течение 10 дней после хирургических операций.

Антифибринолитические средства

Транексамовая кислота (Tranexamic acid; трансамча) и **аминокапроновая кислота** (Aminocapronic acid) ингибируют тканевой активатор профибринолизина и препятствуют превращению профибринолизина в фибринолизин. Назначаются внутрь или внутривенно при кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом. Препараты применяют при кровотечениях после экстракции зуба, при хирургических вмешательствах на легких, печени, щитовидной железе, предстательной железе, при легочных, желудочно-кишечных, почечных, маточных кровотечениях, при передозировке фибринолитиков.

Аминометилбензойная кислота (Aminomethylbenzoic acid; амбен) — антифибринолитическое вещество. Назначают внутрь для профилактики и остановки кровотечений. При длительных кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом, препарат вводят внутримышеч-

но; при легочных, желудочных, почечных, маточных, послеоперационных кровотечениях вводят внутривенно.

Апротинин (Aprotinin; трасилол, контрикал; инипрол, гордокс) — антиферментный препарат, ингибитор протеиназ. Ингибирует фибринолизин (плазмин), трипсин, химотрипсин, калликреин. Получают из органов крупного рогатого скота. Дозируют в КИЕ (калликреин-инактивирующие единицы). Вводят апротинин внутривенно при кровотечениях, связанных с гиперфибринолизом, геморрагических осложнениях при применении фибринолитических средств, а также кровотечениях при оперативных вмешательствах (на легких, предстательной железе), после травм. В качестве ингибитора трипсина апротинин применяют при остром панкреатите.

II.8. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

Глава 36. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

По химической структуре гормоны делят на:

1) **гормоны пептидной структуры** — гормоны гипофиза, гипоталамуса, парафолликулярных клеток щитовидной железы, паращитовидных желез, поджелудочной железы;
2) **производные аминокислот** — гормоны фолликулов щитовидной железы;
3) **гормоны стероидной структуры** — кортикостероиды (минералокортикоиды и глюкокортикоиды) и половые гормоны.

Лекарственные препараты гормонов и их синтетических заменителей получили название гормональных препаратов. Их назначают в порядке заместительной терапии, то есть при недостатке соответствующих гормонов.

Некоторые гормональные препараты применяют при заболеваниях, не связанных с недостатком гормонов (например, глюкокортикоиды при аутоиммунных воспалительных заболеваниях).

В медицинской практике используют также препараты, которые уменьшают продукцию определенных гормонов или препятствуют их действию (антагонисты гормонов). Эти лекарственные средства применяют при чрезмерной продукции соответствующих гормонов.

36.1. Препараты гормонов гипофиза и гипоталамуса

Гормоны гипофиза и гипоталамуса имеют пептидную структуру. Выделяют препараты гормонов передней доли гипофиза, гипоталамуса, а также препараты гормонов задней доли гипофиза.

Препараты гормонов передней доли гипофиза и их аналогов

Передняя доля гипофиза выделяет:
1) соматотропный гормон (гормон роста);
2) пролактин (лактогенный гормон); стимулирует секрецию молочных желез; угнетает продукцию гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов);
3) фолликулостимулирующий гормон (у женщин стимулирует развитие фолликулов яичников, у мужчин — сперматогенез);
4) лютеинизирующий гормон (гормон, стимулирующий интерстициальные клетки семенников); у женщин вызывает овуляцию, у мужчин стимулирует продукцию тестостерона;
5) тиреотропный гормон (тиротропин); стимулирует образование и выделение гормонов щитовидной железы;
6) адренокортикотропный гормон (АКТГ); стимулирует продукцию гормонов коры надпочечников.

Соматропин (Somatropin; генотропин; сайзен) — рекомбинантный препарат гормона роста человека. Дозируют в МЕ. Применяют при задержке роста у детей (гипофизарный нанизм). Вводят под кожу.

Фоллитропин-бета (Follitropin beta; пурегон) — рекомбинантный препарат фолликулостимулирующего гормона. Дозируют в МЕ. Применяют для стимуляции развития фолликулов яичников при ановуляторном бесплодии. Вводят внутримышечно или под кожу.

Фоллитропин-альфа (Follitropin alfa) при бесплодии вводят под кожу или внутривенно.

Урофоллитропин (Urofollitropin), получаемый из мочи женщин в менопаузе, сходен по действию и применению с препаратами фоллитропина. Содержит фолликулостимулирующий гормон и небольшие количества лютеинизирующего гормона. Дозируют в МЕ. Вводят внутримышечно при бесплодии.

Гонадотропин хорионический (Chopionic gonadotropin; прегнил, хорагон) — препарат гормона плаценты, имеющего то же название. Получают из мочи беременных женщин. По действию сходен с лютеинизирующим гормоном. Применяют у женщин при бесплодии, связанном с отсутствием овуляции (ановуляторный цикл); у мужчин при недостаточной продукции тестостерона (гипогонадизм). Дозируют в МЕ. Вводят внутримышечно.

Тетракозактид (Tetracosactide; синактен-депо) — синтетический аналог АКТГ (содержит меньшее количество аминокислот; действует более продолжительно). Стимулирует продукцию кортикостероидов (в основном — глюкокортикоидов). Применяют тетракозактид с диагностическим целями (при первичной недостаточности надпочечников малоэффективен), при болезнях соединительной ткани у больных, которым нельзя назначать глюкокортикоиды, а также при рассеянном склерозе. Вводят внутримышечно.

Препараты гормонов гипоталамуса и их аналогов

В гипоталамусе синтезируются гормоны, одни из которых (рилизинг—гормоны; рилизинг-факторы) стимулируют, а другие угнетают секрецию гормонов передней доли гипофиза.

Препараты рилизинг-гормонов и их аналогов

Протирелин (Protirelin; рифатироин) – синтетический аналог рилизинг-гормона, стимулирующего высвобождение тиреотропного гормона гипофиза. Применяют с диагностическими целями. Вводят внутривенно.

Госерелин (Goserelin; золадекс), **бусерелин** (Buserelin) и **лейпрорелин** (Leuprorelin) – синтетические аналоги гонадорелина, стимулирующего высвобождение гонадотропных гормонов гипофиза – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Естественная секреция гонадорелина имеет пульсирующий характер (периоды повышенной секреции, между которыми уровень гормона незначителен).

При непрерывном действии синтетические аналоги гонадорелина после кратковременной стимуляции продукции гонадотропных гормонов уменьшают действие гонадорелина. Уменьшается продукция лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов; соответствено, снижается уровень половых гормонов, в частности тестостерона.

Применяют аналоги гонадорелина для подавления секреции гонадотропных гормонов в частности, при раке предстательной железы. Гозерелин вводят в капсуле под кожу 1 раз в 28 дней. Бусерелин и лейпрорелин вводят внутримышечно.

Препараты, уменьшающие секрецию или действие рилизинг-гормонов

Даназол (Danazol; данован) – синтетическое соединение стероидной структуры. Уменьшает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и, соответственно, секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В результате снижается продукция мужских и женских половых гормонов. Назначают внутрь при преждевременном половом созревании, гинекомастии, эндометриозе, метрорагиях.

Ганиреликс (Ganirelix) – антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона. Вводят под кожу 1 раз в сутки для предупреждения преждевременной секреции лютеинизирующего гормона и уменьшения пика лютеинизирующего гормона при гиперстимуляции яичников (лечение бесплодия).

Препараты гормонов гипоталамуса, угнетающих продукцию гормонов передней доли гипофиза, и их аналогов

К гормонам гипоталамуса, угнетающим продукцию гормонов передней доли гипофиза, относятся соматостатин, дофамин.

Соматостатин – универсальный ингибитор эндокринной секреции. Угнетает секрецию гормона роста и тиреотропного гормона. На периферии соматостатин секретируется D-клетками желудка и поджелудочной железы. Снижает секрецию HCl и ферментов поджелудочной железы. Оказывает сосудосуживающее действие.

Дофамин – гипоталамический гормон угнетающего действия. За счет стимуляции D_2–рецепторов передней доли гипофиза угнетает продукцию пролактина и избыточную продукцию гормона роста.

Препараты соматостатина и его аналогов

Соматостатин (Somatostatin) — лекарственный препарат соматостатина. Вводят внутривенно при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода или кровотечениях при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Октреотид и ланреотид — синтетические аналоги соматостатина.

Октреотид (Octreotide; сандостатин) вводят внутримышечно при акромегалии, под кожу - при остром панкреатите, кровотечениях из вен пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, а также при эндокринных опухолях желудка и поджелудочной железы (карциноидные опухоли, глюкагономы, гастриномы, инсулиномы).

Ланреотид (Lanreotide) снижает продукцию гормона роста, выделение пролактина и тиреотропного гормона. Обладает выраженным аффинитетом к периферическим соматостатиновым рецепторам. Снижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, хлористоводородной кислоты, пищеварительных ферментов, серотонина. Вводят ланреотид внутримышечно при акромегалии, остром панкреатите, для купирования симптомов при карциноидных опухолях (симптомы карциноидных опухолей связывают с секрецией серотонина).

Агонисты D_2-рецепторов

Бромокриптин (Bromocriptine; парлодел) — синтетический препарат, стимулирующий дофаминовые D_2-рецепторы. Так же, как дофамин, который играет роль гипоталамического угнетающего фактора и снижает продукцию пролактина передней долей гипофиза (пролактостатин), бромокриптин стимулирует D_2-рецепторы передней доли гипофиза и тормозит секрецию пролактина. Кроме того, бромокриптин уменьшает чрезмерную продукцию гормона роста.

Назначают внутрь для прекращения лактации, при бесплодии и дисменорее, связанных с повышенным уровнем пролактина (пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов), а также при акромегалии. В связи с активацией D_2-рецепторов в neostriatum бромокриптин эффективен при паркинсонизме *(с. 138)*.

Каберголин (Cabergoline; достинекс) — синтетический агонист D_2-рецепторов. Назначают внутрь для подавления лактации, а также при нарушениях, связанных с гиперпролактинемией как у женщин (олигоменорея, аменорея, бесплодие, галакторея), так и у мужчин (импотенция, снижение либидо, гинекомастия). Препарат может быть эффективен также при акромегалии и паркинсонизме.

Хинаголид (Quinagolide) — синтетический агонист D_2-рецепторов. Назначают хинаголид внутрь при гиперпролактинемии, которая сопровождается галактореей, снижением полового влечения, олигоменореей, аменореей, бесплодием.

Препараты гормонов задней доли гипофиза

Задняя доля гипофиза выделяет окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон).

Препараты окситоцина и его аналогов

Окситоцин стимулирует ритмическую сократительную активность и тонус миометрия. При стимуляции окситоциновых рецепторов активируется фосфолипаза C, образуется инозитол-

трифосфат, который стимулирует выход ионов Ca^{2+} их саркоплазматического ретикулума. Повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме волокон миометрия вызывает их сокращение.

Выраженность действия окситоцина зависит от количества окситоциновых рецепторов в миометрии. На небеременную матку окситоцин практически не действует. В начале беременности матка мало чувствительна к окситоцину. Чувствительность миометрия к окситоцину значительно повышается перед родами (увеличивается количество окситоциновых рецепторов), во время родов и сохраняется в первые сутки после родов.

В послеродовом периоде окситоцин стимулирует миоэпителиальные клетки протоков молочных желез и таким образом увеличивает лактацию.

Окситоцин (Oxytocin) — синтетический препарат гормона, имеющего то же название. Способствует началу родовой деятельности, стимулирует ритмические сокращения миометрия во время родов, повышает тонус миометрия и после родов способствует быстрому уменьшению размеров матки и прекращению послеродового маточного кровотечения. Окситоцин усиливает сокращения миоэпителиальных клеток протоков молочных желез и таким образом стимулирует выделение молока.

Дозируют окситоцин в МЕ. Вводят внутривенно (капельно) или внутримышечно для возбуждения и стимуляции родовой деятельности, а также внутривенно или в шейку матки для остановки послеродовых маточных кровотечений. Для стимуляции лактации окситоцин применяют интраназально или внутримышечно.

Демокситоцин (Demoxytocin; дезаминоокситоцин) сходен по свойствам и применению с окситоцином. Назначают в таблетках для трансбуккального (за щеку) введения.

Препараты вазопрессина и его аналогов

Вазопрессин (антидиуретический гормон) стимулирует специфические вазопрессиновые V_1 - рецепторы и вызывает сужение кровеносных сосудов.

Вазопрессин стимулирует V_2 - рецепторы и увеличивает количество водных каналов (аквапорины) в апикальной мембране эпителия собирательных трубок и за счет этого увеличивает реабсорбцию воды в собирательных трубках (вода переходит в межклеточную жидкость окружающей ткани, которая имеет высокое осмотическое давление).

Таким образом, вазопрессин повышает артериальное давление за счет:

1) сужения артериальных сосудов;
2) увеличения объема внутрисосудистой жидкости.

При недостаточности вазопрессина развивается несахарный диабет, при котором за сутки может выделяться 10 литров и более гипотоничной мочи.

Терлипрессин (Terlipressin; реместил) — синтетический аналог вазопрессина; действует в основном на V_1 - рецепторы. Суживает кровеносные сосуды; повышает тонус мышц пищевода, желудка, кишечника, миометрия. Применяют при кровотечениях, связанных с расширением вен пищевода; поражением слизистой оболочки желудка, урогенитального тракта, при метроррагиях. Вводят внутривенно или внутримышечно.

Десмопрессин (Desmopressin; адиуретин) — синтетический аналог вазопрессина; действует преимущественно на V_2 - рецепторы. Выпускается в виде капель для интраназального введения и в растворе для внутривенных, внутримышечных или подкожных инъекций. Применяют при несахарном диабете.

36.2. Препараты гормонов щитовидной железы и их антагонистов

Препараты фолликулярных гормонов щитовидной железы

Фолликулы щитовидной железы образованы слоем эпителиальных клеток и заполнены коллоидом, содержащим тироглобулин. Гормоны фолликулов щитовидной железы — трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4) — образуются путем йодирования тирозиновых остатков тироглобулина.

Йодид (I^-) путем активного транспорта проникает из плазмы крови в эпителиальные клетки, образующие фолликул. Под влиянием тиропероксидазы эпителиальных клеток йодид превращается в более активный атомарный йод, который присоединяется к тирозиновым остаткам тироглобулина. При йодировании тирозина образуются T_3 и T_4. Путем эндоцитоза эпителиальные клетки фолликула поглощают тироглобулин. Отщепление T_3 и T_4 от тироглобулина происходит под влиянием лизосомальных ферментов эпителиальных клеток.

T_3 и T_4 секретируются в кровь; на периферии значительная часть T_4 под влиянием дейодиназы превращается в T_3, который примерно в 5 раз активнее, чем T_4.

Тиреоидные гормоны (в основном T_3) действуют на мембранные, митохондриальные и ядерные рецепторы клеток различных тканей. При этом активируется углеводный, белковый, жировой обмен; повышаются частота и сила сокращений сердца, увеличивается теплопродукция.

Лиотиронин (Liothyronine; трийодтиронин) и **левотироксин натрий** (Levothyroxine sodium; L-тироксин) — синтетические лекарственные препараты, соответственно T_3 и T_4. Назначаются внутрь при гипотиреозе (микседема, кретинизм). Действие левотироксина проявляется через 1—2 недели и после отмены препарата сохраняется несколько недель. Лиотиронин действует быстрее и короче, чем левотироксин.

Побочные эффекты:

- головная боль;
- беспокойство, бессонница, тремор;
- тахикардия, аритмии;
- ухудшение стенокардии;
- снижение массы тела.

Препараты йода

Калия йодид (Potassium iodide) и **натрия йодид** (Sodium iodide) назначают внутрь для профилактики эндемического зоба в дозах 100—200 мкг 1 раз в сутки. Для лечения эндемического зоба калия йодид применяют ежедневно в дозах 200—600 мкг. В качестве радиопротекторного средства калия йодид назначают ежедневно в дозе 0,125 г.

Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства применяют при гиперфункции щитовидной железы (тиреотоксикоз, базедова болезнь).

Пропилтиоурацил (Propylthiouracil) и **тиамазол** (Thiamazole; мерказолил) — производные тиомочевины. Ингибируют тиропероксидазу и таким образом препятствуют йодированию тирозиновых остатков тироглобулина, нарушают синтез T_3 и T_4. Пропилтиоурацил, кроме того, нарушает превращение T_4 в T_3 на периферии. Оба препарата назначают внутрь. При применении этих препаратов возможны лейкопения, кожные сыпи.

Калия йодид (Potassium iodide) и **натрия йодид** (Sodium iodide) в высоких дозах (160—180 мг) назначают внутрь в качестве антитиреоидных средств перед операцией на щитовидной железе. В этом случае йодиды снижают синтез и выделение T_3 и T_4.

Побочные эффекты йодидов:

- головная боль;
- слезотечение, конъюнктивит;
- боль в области слюнных желез;
- ларингит;
- кожные сыпи.

Препараты гормона парафолликулярных клеток щитовидной железы

Парафолликулярные клетки щитовидной железы (С-клетки) продуцируют и секретируют кальцитонин в ответ на повышение уровня Ca^{2+} в плазме крови. Кальцитонин повышает экскрецию Ca^{2+}, Na^+ и PO_4; препятствует резорбции (декальцификации) костной ткани, снижая активность остеокластов.

Миакальцик (Miacalcik) — препарат кальцитонина лосося. Дозируют в МЕ. Применяют под кожу, внутримышечно или в виде интраназального спрея при гиперкальциемии (гиперпаратиреоидоз, интоксикация витамином D), первичном (сенильном, постменопаузном) или вторичном (например, при назначении глюкокортикоидов) остеопорозе, при остеолитических метастазах в костной ткани.

36.3. Препарат гормона паращитовидных желез

Полипетидный гормон паращитовидных желез — паратгормон, влияет на обмен кальция и фосфора. Вызывает декальцификацию костной ткани. Увеличивает реабсорбцию кальция и снижает реабсорбцию фосфата в почечных канальцах. В связи с этим при действии паратгормона повышается уровень Ca^{2+} в плазме крови.

Паратиреоидин (Parathyreoidine) — лекарственный препарат из паращитовидных желез убойного скота. Вводят под кожу или внутримышечно при гипопаратиреозе, спазмофилии.

36.4. Препараты гормонов поджелудочной железы

Поджелудочная железа является железой внешней и внутренней секреции. В качестве железы внутренней секреции поджелудочная железа выделяет в кровь инсулин и глюкагон (β-клетки островков Лангерганса продуцируют инсулин, α-клетки — глюкагон). Указанные гор-

моны противоположным образом влияют на уровень глюкозы в крови: инсулин снижает уровень глюкозы, а глюкагон повышает.

Препараты инсулина и синтетические гипогликемические средства

Прекурзор инсулина — проинсулин синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме β-клеток островков Лангерганса и в секреторных гранулах превращается в инсулин. Гранулы с инсулином выделяются из β-клеток путем экзоцитоза.

Различают базальную (постоянную) секрецию инсулина (примерно 1 ЕД в час) и секрецию инсулина, стимулированную повышением уровня глюкозы в плазме крови при приеме пищи (1,5 ЕД на 10 г углеводов).

В норме при стимулированной секреции инсулина его уровень в плазме крови повышается практически параллельно повышению уровня глюкозы.

Секрецию инсулина стимулируют:

1) глюкоза (при назначении внутрь больше, чем при парентеральном введении);
2) жирные кислоты, аминокислоты;
3) секретин, панкреозимин, гастрин;
4) β-адреномиметики (при возбуждении β-адренорецепторов в β-клетках повышается уровень Ca^{2+}, активируется система микротубулярных микрофиламентов, которая способствует экзоцитозу гранул с инсулином).

Инсулин стимулирует рецепторы клеточных мембран, сопряженные с тирозинкиназой. В связи с этим инсулин:

1) способствует усвоению глюкозы клетками тканей (за исключением ЦНС) — в основном скелетными мышцами, жировой тканью, облегчая транспорт глюкозы через клеточные мембраны (активируется транслокация в цитоплазматическую мембрану транспортных систем для глюкозы — GLUT);
2) снижает глюконеогенез в печени;
3) стимулирует образование гликогена и его отложение в печени;
4) способствует синтезу белков и жиров и препятствует их катаболизму.

При недостаточной продукции инсулина нарушается усвоение глюкозы тканями, снижается активность ферментов, которые превращают глюкозу в гликоген; активируется липаза, которая способствует мобилизации жирных кислот; повышается уровень циркулирующих кетонов, ацетоацетата, β-гидроксибутирата. Под влиянием глюкагона аминокислоты превращаются в глюкозу, увеличивается экскреция мочевины и аммиака.

При недостаточной продукции инсулина или нарушении действия инсулина развивается сахарный диабет (сахарное мочеизнурение), при котором нарушается углеводный, жировой и белковый обмен; развиваются гипергликемия, гиперлипемия, кетонемия, ацидоз, азотурия.

Сахарный диабет 1-го типа (инсулин-зависимый; 5—10% общего числа заболеваний сахарным диабетом) связан с разрушением β-клеток островков Лангерганса. При этом α-клетки, продуцирующие глюкагон, и D-клетки, продуцирующие соматостатин, сохраняются.

Основные симптомы сахарного диабета 1-го типа: гипергликемия, глюкозурия, полиурия, жажда, полидипсия (повышенное потребление жидкости). Характерны микрососудистые на-

рушения, связанные с утолщением базальной мембраны капилляров: диабетическая ретинопатия и нефропатия, а также нейропатия.

Тяжелые формы сахарного диабета сопровождаются кетонемией, кетонурией, кетацидозом и при отсутствии лечения заканчиваются летально. Смерть наступает в состоянии гипергликемической комы (значительная гипергликемия, ацидоз, бессознательное состояние, запах ацетона изо рта, появление ацетона в моче и др.). При сахарном диабете 1-го типа единственным эффективным средств являются препараты инсулина, которые вводят парентерально.

Сахарный диабет 2-го типа (инсулин-независимый; 90—95% общего числа заболеваний сахарным диабетом) связан с уменьшением секреции инсулина (снижение активности β-клеток) и/или с развитием резистентности тканей к инсулину. Характерна задержка начальной секреции инсулина на повышение уровня глюкозы при приеме пищи. Возможна повышенная секреция глюкагона в связи с нарушением снижения его продукции в ответ на повышение уровня глюкозы.

Частая причина диабета 2-го типа — резистентность к инсулину, которая может быть связана с уменьшением количества или чувствительности инсулиновых рецепторов. В этом случае уровень инсулина может быть нормальным или даже повышенным. Повышенный уровень инсулина способствует ожирению (инсулин — анаболический гормон). Поэтому сахарный диабет 2-го типа иногда называют диабетом полных.

При сахарном диабете 2-го типа применяют пероральные гипогликемические средства, которые при недостаточной их эффективности комбинируют с препаратами инсулина.

Препараты инсулина

Впервые препарат, содержащий инсулин (вытяжка из поджелудочной железы собак), был получен канадским хирургом F. G. Banting и студентом 4-го курса C. H. Best в университете г. Торонто (Канада) в лаборатории профессора физиологии J. J. R. Macleod и в 1922 г. применен при сахарном диабете.

За введение инсулина в медицинскую практику Banting и Macleod получили Нобелевскую премию.

В настоящее время используют:

1) рекомбинантные (генно-инженерные, биосинтетические) препараты инсулина человека;
2) полусинтетические препараты инсулина человека, полученные из свиного инсулина;
3) препараты монокомпонентного (высокоочищенного) инсулина, полученного из поджелудочных желез свиней (монокомпонентный свиной инсулин).

По времени действия выделяют препараты инсулина:

1) короткого и ультракороткого действия;
2) средней продолжительности лействия;
3) длительного действия.

Препараты инсулина **короткого действия** вводят обычно под кожу за 20—30 мин до еды. Действие начинается через 15—30 мин, пик действия — через 2—4 ч, длительность действия — 6—8 ч. Вводят препараты с помощью специальных инсулиновых шприцев или шприц-ручек, в которых препарат инсулина находится в специальном картридже (пенфилле). Возможно внутримышечное или внутривенное введение препаратов инсулина короткого действия.

Препараты инсулина **ультракороткого действия** (инсулин лизпро, инсулин аспарт) при введении под кожу перед едой действуют через 15 мин, пик действия через 0,5—2 ч, длительность действия — 3—4 ч.

Введение препаратов инсулина ультракороткого и короткого действия непосредственно перед приемом пищи имитирует секрецию инсулина, стимулированную повышением уровня глюкозы при приеме пищи. Недостатком таких препаратов является необходимость частых повторных их введений.

Препараты инсулина **средней продолжительности действия** содержат пролонгаторы действия инсулина — протамин (изофан-, протафан-, базал-инсулин) или цинк (суспензии цинк-инсулина аморфного). Эти препараты вводят только под кожу. Действие начинается через 1,5—2 ч, пик действия через 6—12 ч, длительность действия — 18—20 ч.

Препараты инсулина **длительного действия** (суспензии цинк-инсулина кристаллического, инсулин гларгин) вводят только под кожу. Действие начинается через 4 ч, пик действия через 8—20 ч, длительность действия — до 28 ч.

Препараты инсулина средней продолжительности и длительного действия имитируют постоянную (базальную) секрецию инсулина; позволяют делать инъекции реже, однако непригодны в экстренных случаях и более опасны в отношении передозировки. Поэтому выпускают комбинированные (бифазные) препараты, содержащие инсулины короткого и средней продолжительности действия.

Препараты инсулина дозируют в ЕД.

Препараты инсулина короткого действия

Инсулин растворимый (человеческий биосинтетический) — Insulin soluble (human biosynthetic). Синонимы: Актрапид НМ, Актрапид НМ пенфилл, Инсуман рапид ГТ, Хумулин регуляр. Выпускают во флаконах по 5 и 10 мл с содержанием 40 или 80 ЕД в 1 мл, а также в картриджах по 1,5 и 3 мл для шприц-ручек.

Препарат обычно вводят под кожу за 15—20 мин до приема пищи 1—3 раза в день. Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от уровня гипергликемии или глюкозурии. Эффект развивается через 30 мин, пик действия через 2—4 ч, длительность действия 6—8 ч. В местах подкожных инъекций инсулина может развиваться гипертрофия жировой ткани (в отличие от липодистрофии, которую вызывали старые препараты инсулина животных). Поэтому рекомендуют постоянно менять место инъекций.

Возможно внутривенное или внутримышечное введение. В вену (при кетацидотической коме) вводят путем капельной инфузии ($t_{1/2}$ инсулина 5 мин).

В случае передозировки инсулина развивается гипогликемия. Появляются бледность кожи, потливость, сильное чувство голода, раздражительность, тревога, сердцебиение, тремор, головная боль; возможны нарушения зрения (диплопия). При значительной передозировке инсулина может развиться гипогликемический шок (потеря сознания, судороги, нарушение деятельности сердца).

При первых признаках гипогликемии больному следует съесть сахар, печенье или другие продукты, богатые сахаром. В случае гипогликемического шока внутримышечно вводят 1 мг глюкагона или внутривенно — 40—60 мл 40% раствора глюкозы.

Инсулин растворимый (человеческий полусинтетический) — Insulin soluble (human semisynthetic). Синонимы: Пенсулин ЧР, Инсулидд Р, Бринсулрапи Ч. Сходен по свойствам и применению с рекомбинантным препаратом инсулина.

Инсулин растворимый (свиной монокомпонентный) — Insulin soluble (pork monocomponent). Синонимы: Моносуинсулин МК, Актрапид МС, Пенсулин СР, Бринсулрапи МК. Сходен по свойствам и применению с рекомбинантным препаратом инсулина.

Препараты инсулина ультракороткого действия

Инсулин аспарт (Insulin aspart; новорапид пенфилл) — рекомбинантный (генно-инженерный) аналог инсулина человека, в котором пролин замещен на аспартат, в связи с чем препарат оказывает более быстрое действие. После подкожной инъекции действие препарата начинается через 10—20 мин, максимум действия через 1—2 ч, длительность действия — 3—4 ч. Выпускается в картриджах по 3 мл с содержанием 100 ЕД в 1 мл. Вводят под кожу в области брюшной стенки, в бедро, плечо (места введения меняют) непосредственно перед приемом пищи.

Инсулин лизпро (Insulin lispro; хумалог) — препарат человеческого инсулина с обратным положением лизина и пролина в 28—29-м положении β-цепи. Отличается быстрым и коротким действием. Препарат вводят под кожу непосредственно перед приемом пищи. Эффект развивается через 15 мин, пик действия через 0,5—2 ч, длительность действия — 3—4 ч. Препарат можно вводить внутривенно. Инсулин лизпро выпускают во флаконах и картриджах для шприц-ручек.

Препараты инсулина средней продолжительности действия

Инсулин-изофан (человеческий биосинтетический) — Insulin-isophan (human biosynthetic) — суспензия инсулина с протамином. Синонимы: Инсуран НПХ, Инсуман базал ГТ, Протафан НМ, Протафан НМ пенфилл, Хумулин НПХ. Протафан НМ выпускают во флаконах по 10 мл с содержанием 40 или 100 ЕД в 1 мл и в картриджах по 1,5 и 3 мл с содержанием 100 ЕД в 1 мл.

Инсулин-цинка (человеческого биосинтетического) комбинированного суспензия — Insulin-zinc (human biosynthetic) compound suspension — суспензия инсулина с цинком. Синонимы: Монотард НМ, Хумулин Л. Выпускают во флаконах по 10 мл с содержанием 40 или 100 ЕД в 1 мл.

Указанные препараты вводят только под кожу. Действие начинается через 1—2 ч, пик действия через 6—12 ч, длительность действия 18—20 ч.

Инсулин-изофан (человеческий полусинтетический) — Insulin-isophan (human semisynthetic). Синонимы: Бринсулмиди ЧСП, Пенсулин ЧС. **Инсулин-цинка (человеческого полусинтетического) комбинированного суспензия** — Insulin-zinc (human semisynthetic) compound suspension. Синонимы: Бринсулмиди Ч, Инсулидд Л.

Инсулин-изофан (свиной монокомпонентный) — Insulin-isophan (pork monocomponent). Синонимы: Песулин СС, Протафан МС.

Инсулин-цинка (свиного монокомпонентного) комбинированного суспензия — Insulin-zinc (pork monocomponent) compound suspension. Синонимы: Бринсулмиди ИК, Инсулин-лонг СМК.

Указанные препараты сходны по свойствам и применению с соответствующими препаратами рекомбинантного инсулина.

Препараты инсулина длительного действия

Инсулин-цинка (человеческого биосинтетического) кристаллического суспензия — Insulin-zinc (human biosynthetic) cristallic suspension. Синоним: Ультратард НМ. Вводят только под кожу. Начало действия через 4 ч, пик действия через 8—12 ч, длительность действия 24—28 ч.

Инсулин гларгин (Insulin glargin; лантус) — рекомбинантный безпиковый аналог человеческого инсулина. Длительность действия — 24 ч.

Препараты инсулина комбинированного действия

Комбинация препаратов инсулина короткого или ультракороткого действия с изофан-инсулином обеспечивает быстрое и длительное действие инсулина.

Инсулин двухфазный (человеческий биосинтетический) — Insulin biphasic (human biosynthetic). Синонимы: Микстард 30 НМ, Микстард 30 НМ пенфилл, Хумулин М3. Вводят под кожу. Действие начинается через 30 мин, пик действия через 2 — 8 ч, длительность действия 18 — 20 ч.

Инсулин аспарт двухфазный (Insulin aspart biphasic). Синонимы: Ново-Микс 30 пенфилл, Ново-Микс 30 Флекс-Пен. Вводят под кожу. Действие начинается через 10 — 20 мин, пик действия через 1 — 4 ч, длительность действия 24 ч.

Синтетические гипогликемические средства

Выделяют следующие группы синтетических гипогликемических средств:

1) стимуляторы секреции инсулина:
   а) производные сульфонилмочевины;
   б) прандиальные регуляторы гликемии;
2) бигуаниды;
3) инсулиновые сенситизаторы;
4) ингибиторы α-глюкозидаз.

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса.

В норме при повышении уровня глюкозы стимулируется транспорт глюкозы в β-клетки островков Лангерганса. Путем облегченной диффузии с помощью специального транспортера (GLUT-2) глюкоза проникает внутрь β-клеток и фосфорилируется, что ведет к увеличению образования молекул АТФ, который блокирует АТФ-зависимые K^+-каналы ($K_{АТФ}$-каналы). При блокаде $K_{АТФ}$-каналов нарушается выход K^+ из клетки и развивается деполяризация клеточной мембраны. При деполяризации клеточной мембраны открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы; уровень Ca^{2+} в цитоплазме β-клеток повышается. Ионы Ca^{2+} активируют сократительные микрофиламенты и способствуют движению гранул с инсулином к клеточной мембране, включению гранул в мембрану и экзоцитозу инсулина *(рис. 75)*.

Производные сульфонилмочевины действуют на специфические рецепторы 1-го типа (SUR1) $K_{АТФ}$-каналов и блокируют эти каналы. В связи с этим возникает деполяризация клеточной мембраны, активируются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы, увеличивается вход Ca^{2+}

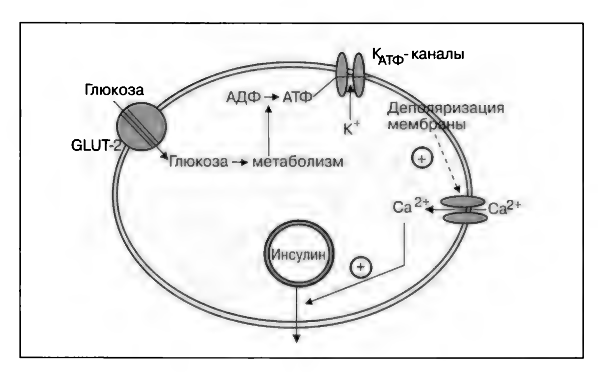


Рис. 75. Механизм секреции инсулина при поступлении глюкозы в β-клетки островков Лангерганса

в β-клетки. При повышении уровня Ca^{2+} в -клетках активируется движение гранул с инсулином к плазматической мембране, включение гранул в мембрану и экзоцитоз инсулина.

Считают также, что производные сульфонилмочевины повышают чувствительность тканей к инсулину и уменьшают продукцию глюкозы в печени.

Гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины мало зависит от уровня глюкозы в крови (разобщают связь уровня глюкозы с секрецией инсулина). Поэтому при применении производных сульфонилмочевины возможна гипогликемия.

Применяют производные сульфонилмочевины только при сахарном диабете 2-го типа (недостаточная продукция инсулина, снижение чувствительности тканей к инсулину). При сахарном диабете 1-го типа, связанного с разрушением β-клеток, эти препараты неэффективны.

Производные сульфонилмочевины I поколения — хлорпропамид, толбутамид (бутамид) назначаются в относительно больших дозах, действуют коротко.

Производные сульфонилмочевины II поколения — глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид — назначаются в значительно меньших дозах, действуют более продолжительно; их побочные эффекты выражены в меньшей степени. Однако в связи с длительным действием (12 — 24 ч) эти препараты более опасны в плане возможности гипогликемии. В настоящее время применяют в основном производные сульфонилмочевины II поколения. Назначают производные сульфонилмочевины внутрь за 30 мин до еды.

Глибенкламид (Glibenclamide; манинил), **глимепирид** (Glimepiride; амарил), **глипизид** (Glipizide; минидиаб) назначают обычно 1 раз в сутки перед завтраком; **гликвидон** (Gliquidone; глюренорм), **гликлазид** (Gliclazide; диабетон) — 2 раза в сутки (перед завтраком и ужином).

Побочные эффекты производных сульфонилмочевины:

- гипогликемия;
- тошнота, металлический вкус во рту, боли в области желудка;
- увеличение массы тела;
- повышенная чувствительность к алкоголю;
- гипонатриемия;
- аллергические реакции, фотодерматоз;

- нарушения функции печени, почек;
- лейкопения.

Прандиальные регуляторы гликемии

Соединения этой группы сходны по действию с производными сульфонилмочевины. В отличие от последних, связываются с высокоаффинными местами связывания рецепторов сульфонилмочевины 1-го типа (SUR1) в $К_{АТФ}$-каналах β-клеток и поэтому оказывают быстрое и короткое действие. При их назначении непосредственно перед приемом пищи повышение уровня инсулина в плазме крови почти совпадает с нормальным повышением уровня глюкозы при приеме пищи (прандиальная регуляция гликемии, то есть гликемии в ответ на прием пищи).

Репаглинид (Repaglinide; новонорм) — производное бензойной кислоты (меглитинид); сходен по механизму действия с производными сульфонилмочевины. Препарат хорошо всасывается после приема внутрь. Отличается быстрым и коротким действием ($t_{1/2}$ — 1 ч). Принимают репаглинид внутрь за 15 — 30 мин перед каждым основным приемом пищи. При этом секреция инсулина на прием пищи стимулируется в течение 30 мин; нормализуется постпрандиальный (после приема пищи) уровень глюкозы. Продолжительность действия репаглинида около 4 ч. Таким образом, между приемами пищи не происходит повышения уровня инсулина. При применении препарата не развивается гипогликемия.

Натеглинид (Nateglinide; старликс) — производное фенилаланина; сходен по свойствам с репаглинидом. Оказывает быстрое обратимое ингибирующее влияние на $К_{АТФ}$-каналы β-клеток островкового аппарата. Восстанавливает раннюю секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой (отсутствует при диабете 2-го типа). Вызывает выраженную секрецию инсулина в первые 15 мин приема пищи. В последующие 3—4 ч уровень инсулина возвращается к исходному. Натеглинид стимулирует секрецию инсулина в зависимости от уровня глюкозы. При низком уровне глюкозы натеглинид мало влияет на секрецию инсулина. Секреция инсулина, вызываемая натеглинидом, снижается при снижении уровня глюкозы, поэтому при применении препарата не развивается гипогликемия.

Бигуаниды

Метформин (Metformin; глиформин, глюкофаж) не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не вызывает гипогликемии. Однако действие метформина проявляется только в присутствии инсулина (при сахарном диабете 1-го типа неэффективен). Механизм гипогликемического действия метформина объясняют тем, что препарат:

- снижает всасывание глюкозы в кишечнике;
- снижает глюконеогенез в печени;
- увеличивает захват глюкозы периферическими тканями (скелетные мышцы, жировая ткань).

Кроме того, метформин:

- снижает аппетит;
- стимулирует липолиз и угнетает липогенез.

В результате снижается масса тела и вследствие этого увеличивается количество инсулиновых рецепторов и связывание инсулина с рецепторами (увеличивается чувствительность тканей к инсулину). Назначают метформин внутрь при сахарном диабете 2-го типа.

Побочные эффекты метформина:
- тошнота;
- металлический вкус во рту;
- диарея;
- спастические боли в животе;
- боли в области сердца и в мышцах;
- редко — лактацидоз (повышение уровня молочной кислоты в плазме крови);
- возможна мегалобластическая анемия.

Инсулиновые сенситизаторы (инсулиновые сенситайзеры, тиазолидиндионы)

Соединения этой группы:
1) повышают чувствительность тканей к инсулину;
2) снижают глюконеогенез в печени, не влияя на высвобождение инсулина.

Пиоглитазон (Pioglitazone; актос) и **росиглитазон** (Rosiglitazone; авандия) назначают внутрь 1 раз в сутки при сахарном диабете 2-го типа.

Ингибиторы α-глюкозидаз

Акарбоза (Acarbose; глюкобай) обладает высоким сродством к α-глюкозидазам кишечника, которые расщепляют крахмал и дисахариды и способствуют их всасыванию в виде моносахаридов. Акарбоза конкурентно ингибирует α-глюкозидазы и препятствует всасыванию углеводов. Назначают акарбозу внутрь перед приемом пищи 2 раза в день. Акарбозу применяют также при алиментарном ожирении *(с.)*.

Побочные эффекты акарбозы:
- метеоризм;
- диарея;
- спазмы кишечника.

Глюкагон

Глюкагон — гормон, который вырабатывается α-клетками островков Лангерганса, стимулирует глюкагоновые рецепторы и через Gs-белки активирует аденилатциклазу. При этом повышается активность фосфорилазы, осуществляющей гликогенолиз; активируется глюконеогенез в печени *(табл. 14)* и в связи с этим повышается уровень глюкозы в плазме крови.

Таблица 14. Средства, влияющие на углеводный обмен

Препараты	Захват глюкозы клетками тканей	Глюконеогенез	Синтез гликогена	Гликогенолиз
Инсулин	↑	↓	↑	↓
Глюкагон	—	↑	—	↑
Адреналин	↓	—	—	↑
Гидрокортизон	↓	↑	—	

В связи со стимуляцией глюкагоновых рецепторов сердца глюкагон активирует аденилатциклазу и повышает силу и частоту сокращений сердца; облегчает атриовентрикулярную проводимость.

Глюкагон расслабляет гладкие мышцы желудка и кишечника.

Глюкагон (Glucagon) — рекомбинантный препарат гормона, имеющего то же название. Вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно при гипогликемии; в частности, при передозировке инсулина или других гипогликемических средств. После внутримышечной инъекции глюкагона уровень глюкозы в крови повышается через 10—15 мин и достигает максимума через 30 мин; длительность действия препарата — около 90 мин. При внутривенной инъекции глюкагон вызывает гипергликемию через 5—15 мин. Препарат может быть использован при интоксикации β-адреноблокаторами как спазмолитик при обструкции пищевода инородным телом, для замедления моторики желудка и кишечника при их рентгеновском исследовании.

36.5. Препараты стероидных гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

Стероидные гормоны — кортикостероиды (минералокортикоиды и глюкокортикоиды) и половые гормоны — образуются из холестерина.

Синтез стероидных гормонов взаимосвязан *(рис. 76)*. В связи с этим возможно воздействовать одновременно на синтез различных стероидных гормонов.

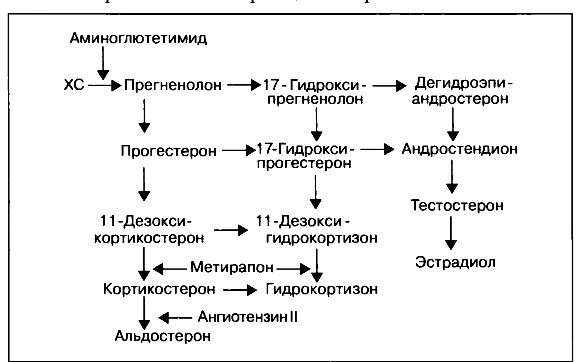


Рис. 76. Влияние аминоглютетимида и метирапона на синтез стероидных гормонов

Аминоглютетимид (Aminoglutethimide) нарушает превращение холестерина в прегненолон и таким образом препятствует образованию всех стероидных гормонов. Аминоглютетимид может быть применен при синдроме Иценко—Кушинга (снижает уровень глюкокортикоидов и минералокортикоидов), при раке молочной железы (снижает уровень эстрогенов), при раке предстательной железы (снижает уровень андрогенов). Препарат назначают внутрь.

Метирапон (Metirapon) нарушает образование глюкокортикоидов и минералокортикоидов; может быть применен при синдроме Иценко—Кушинга.

Препараты гормонов коры надпочечников

Кора надпочечников секретирует минералокортикоиды, глюкокортикоиды и небольшое количество мужских и женских половых гормонов.

Минералокортикоиды

Минералокортикоиды — гормоны коры надпочечников, влияющие на минеральный обмен, главным образом на обмен натрия и калия. Эти гормоны способствуют реабсорбции ионов Na^+ и секреции ионов K^+ в дистальных отделах дистальных почечных канальцев и корковом отделе собирательных трубок. Таким образом, под влиянием минералокортикоидов в организме задерживается Na^+ и увеличивается выведение из организма ионов K^+.

При **избыточной продукции** минералокортикоидов возникают:

- отеки, связанные с увеличением в организме количества натрия и задержкой воды;
- повышение артериального давления;
- гипокалиемия, которая обычно сопровождается сердечными аритмиями и слабостью.

При **недостатке минералокортикоидов** (например, при болезни Аддисона) увеличивается выделение натрия и воды почками, что приводит к обезвоживанию организма.

Основным минералокортикоидом является альдостерон, его предшественником — дезоксикортикостерон.

Дезоксикортон (Desoxycortone) — лекарственный препарат дезоксикортикостерона — назначают при болезни Аддисона (обычно в сочетании с глюкокортикоидами), а также при миастении. Применяют сублингвально или вводят внутримышечно.

Флудрокортизон (Fludrocortisone; кортинефф) — препарат с минералокортикоидной активностью. Назначают внутрь в порядке заместительной терапии.

Антагонисты минералокортикоидов

Спиронолактон (Spironolactone; верошпирон) блокирует рецепторы альдостерона. Назначают внутрь в качестве диуретика *(с. 269)* и гипотензивного средства. Спиронолактон блокирует рецепторы андрогенов и может вызывать гинекомастию, импотенцию.

Эплеренон (Eplerenone) сходен по свойствам и применению со спиронолактоном. В отличие от спиронолактона, мало влияет на рецепторы андрогенов. Препарат назначают внутрь.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды — высоколипофильные вещества; легко проникают через клеточную мембрану и в цитоплазме клеток связываются с глюкокортикоидными рецепторами. Комплекс глюкокортикоид-рецептор транспортируется в ядро клетки, где глюкокортикоиды влияют на экспрессию различных генов, стимулируя образование одних белков и нарушая образование других.

Наибольший уровень глюкокортикоидов в плазме крови отмечают в 8 ч утра.

Истинным глюкокортикоидом считают гидрокортизон, синтетический препарат которого применяют в медицинской практике.

Синтезированы производные гидрокортизона, в частности, преднизолон (дегидрогидрокортизон), который в несколько раз превосходит гидрокортизон по активности. Значительную ак-

тивность проявляют фторированные глюкокортикоиды — дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолон, флуметазон.

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови: способствуют образованию глюкозы в печени (в частности, из аминокислот) и уменьшают захват глюкозы тканями *(см. табл. 14).*

Глюкокортикоиды вызывают перераспределение жира: увеличивается отложение жира на лице, шее, верхней части спины, груди, животе и уменьшается жировой слой на конечностях. Это связано с тем, что в качестве реакции на гипергликемию повышается уровень инсулина, который стимулирует липогенез и угнетает липолиз. Вместе с тем глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие адреналина.

Глюкокортикоиды угнетают синтез белков и способствуют их распаду (катаболическое действие). Это действие проявляется в лимфоидной ткани, в соединительной ткани (снижается активность фибробластов, уменьшается образование коллагена), в скелетных мышцах, в костной ткани (препараты глюкокортикоидов могут вызывать уменьшение мышечной массы, остеопороз). У детей глюкокортикоидные препараты вызывают задержку роста.

Глюкокортикоиды могут оказывать умеренное минералокортикоидное действие: задерживают в организме натрий и увеличивают выведение из организма калия. По выраженности минералокортикоидного действия препараты располагаются: гидрокортизон > преднизолон > дексаметазон.

Глюкокортикоиды увеличивают почечную экскрецию Ca^{2+}.

В медицинской практике препараты глюкокортикоидов совместно с минералокортикоидами используют в порядке заместительной терапии при болезни Аддисона.

Значительно чаще глюкокортикоиды применяют в дозах, превышающих физиологические, в качестве противовоспалительных, иммуносупрессорных, противоаллергических и противошоковых средств.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с ингибированием фосфолипазы A_2. При этом нарушается образование арахидоновой кислоты и продуктов ее превращения. В частности, уменьшается образование веществ, которые способствуют развитию воспаления — простагландинов E_2 и I_2, лекотриенов, ФАТ.

Глюкокортикоиды снижают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Стабилизируют мембраны лизосом. Снижают проницаемость капилляров.

Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов связано с их способностью уменьшать количество В- и Т-лимфоцитов, снижать активность макрофагов, уменьшать продукцию гамма-интерферона, ингибировать экспрессию генов, ответственных за синтез цитокинов (в частности, интерлейкинов-1, -2,- 4 и др.) и таким образом снижать клеточный и гуморальный иммунитет.

Противоаллергическое действие глюкокортикоидов связано с тем, что глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и выделению из тучных клеток медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены и др.).

Противошоковое действие глюкокортикоидов обусловлено их стимулирующим влиянием на сократимость сердца и способностью повышать артериальное давление.

Применяют глюкокортикоиды при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, которые сопровождаются выраженными воспалительными проявлениями. В частности, глюкокортикоиды используют при поражениях соединительной ткани — коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и др.), ревматоидном артрите, бронхиальной астме, иридоциклите, экземах, язвенном колите. Глюкокортикоиды применяют при лейкозах и лимфомах. В качестве

противошоковых средств глюкокортикоиды применяют при анафилактическом, ожоговом, травматическом шоке.

Препараты глюкокортикоидов рекомендуют назначать в 8 ч утра; при этом в меньшей степени угнетается продукция АКТГ. После окончания курса лечения отмену глюкокортикоидов проводят поэтапно, постепенно уменьшая дозу.

Гидрокортизон (Hydrocortisone) идентичен по свойствам естественному гидрокортизону. Препарат назначают внутрь, вводят внутривенно или внутримышечно, при артритах — в полость сустава, при кожных заболеваниях — в виде мази. В офтальмологии гидрокортизон применяют при аллергическом кератоконъюнктивите в виде глазных капель (по 1 капле 3 — 4 раза в день) или глазной мази.

Преднизолон (Prednisolone) — производное гидрокортизона (дегидрогидрокортизон); отличается от гидрокортизона большей противовоспалительной активностью и менее выраженными минералокортикоидными свойствами. Препарат назначают внутрь, внутримышечно, в полость сустава. При токсическом отеке легких, вызыванном парами хлора, аммиака, кислот и др., преднизолон вводят внутривенно в 20 мл 40% раствора глюкозы.

Метилпреднизолон (Methylprednisolone) менее, чем преднизолон, влияет на минеральный обмен. Вводят препарат внутрь, внутримышечно или внутривенно. В виде крема, мази или эмульсии применяют местно при дерматитах, экземах.

Мазипредон (Mazipredone) — производное преднизолона. Назначают внутрь, внутривенно и наружно (мазь).

Дексаметазон (Dexamethasone) — фторированное производное преднизолона. Превосходит преднизолон по активности; минералокортикоидные свойства мало выражены. Препарат назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно, а также в виде глазных капель.

Триамцинолон (Triamcinilone; полькортолон; кеналог) — фторированное соединение. Минералокотикоидная активность практически отсутствует. Назначают триамцинолон в таблетках, суспензии для инъекций, в виде назального спрея (Назакорт) и мази (Фторокорт).

Бетаметазон (Betamethasone; целестон) оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессорное действие. Практически лишен минералокортикоидных свойств. Назначают бетаметазон внутрь, внутримышечно и внутривенно при недостаточности надпочечников, коллагеновых болезнях, аллергических заболеваниях, острых лейкозах. При иритах, хориоретините, ретробульбарном неврите вводят субконъюнктивально. Внутрь суставов вводят при ревматоидном артрите, остеоартрите, бурситах. Наружно в виде мази, крема (Целестодерм-В) применяют при дерматозах, экземах, эксфолиативном дерматите.

Беклометазон (Beclometasone; бекотид), **будезонид** (Budesonide; пульмикорт) применяют ингаляционно в виде аэрозолей при бронхиальной астме. При этом препараты всасываются лишь частично и их действие проявляется в основном в отношении бронхов. Кроме того, беклометазон и будезонид в виде назальных спреев применяют при аллергическом рините.

Флутиказон (Fluticasone; фликсотид) применяют ингаляционно при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких (хронический бронхит, эмфизема легких); интраназально в виде суспензии при ринитах и наружно в виде крема и мази (Кутивейт) при экземах.

Флуоцинолона ацетонид (Fluocinolone acetonide; синафлан, флуцинар) и **флуметазон** (Flumetasone; локакортен) применяют в виде мазей, кремов при воспалительных заболеваниях кожи (дерматитах), в частности, при экземах. Эти вещества плохо всасываются через кожу, и их системное действие незначительно.

Мометазон (Mometasone) мало всасывается через слизистые оболочки и кожу. Применяют мометазон в виде крема и мази при атопическом дерматите, дерматозах, наружном отите и в виде назального спрея при аллергических ринитах.

Клобетазол (Clobetasol; дермовейт) в виде крема и мази применяют при хронических экземах и других неинфекционных воспалительных заболеваниях кожи.

Побочные эффекты глюкокортикоидов:
- остеопороз (глюкокортикоиды угнетают активность остеобластов; нарушается образование белкового матрикса костной ткани); возможны переломы бедренной кости, деформации позвоночника;
- изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (нарушение продукции гастропротекторных простагландинов E_2 и I_2; катаболическое действие);
- снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям (иммуносупрессорное действие);
- гипергликемия, глюкозурия (стероидный диабет);
- отеки (минералокортикоидное действие);
- артериальная гипертензия;
- задняя субкапсулярная катаракта;
- нарушение жирового обмена («лунообразное лицо», «горб бизона»);
- уменьшение мышечной массы конечностей;
- расстройства высшей нервной деятельности (эйфория, паранойя, депрессии с суицидальными попытками).

Кроме того, глюкокортикоиды повышают аппетит, повышают внутриглазное и внутричерепное давление, вызывают гипокалиемию, повышают свертываемость крови, снижают содержание в крови лимфоцитов, эозинофилов, но повышают уровень нейтрофилов, нарушают рост у детей (ускоряют закрытие эпифизов). При длительном местном применении могут вызывать атрофические изменения кожи.

Глюкокортикоиды подавляют секрецию АКТГ и при длительном применении могут вызывать атрофию надпочечников. В этом случае при резкой отмене глюкокортикоидов возникает **выраженный синдром отмены**, который проявляется в виде недостаточности гормонов коры надпочечников; недостаточность надпочечников может провоцироваться травмами, стрессом (повышается потребность в глюкокортикоидах). Атрофия надпочечников может сохраняться до 1 года и более и требует длительного систематического лечения.

Противопоказаны глюкокортикоиды при тяжелых формах гипертонической болезни, беременности, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопорозе, психозах; бактериальных, вирусных или грибковых инфекциях без соответствующей химиотерапии.

Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

Препараты женских половых гормонов

Женские половые гормоны вырабатываются яичниками. Фолликулы яичников продуцируют эстрогенные гормоны, с активностью которых связано развитие вторичных половых признаков и пролиферативная фаза в первой половине менструального цикла.

Развитие фолликулов и секреция эстрогенов стимулируются фолликулостимулирующим гормоном передней доли гипофиза. По принципу обратной отрицательной связи эстрогены угнетают продукцию фолликулостимулирующего гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса.

В середине цикла регистрируют повышение уровня лютеинизирующего гормона, под влиянием которого происходит овуляция: из созревшего фолликула выделяется яйцеклетка и через маточные (фаллопиевы) трубы попадает в полость матки.

На месте разрушенного фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагенные гормоны. При этом выработка эстрогенов уменьшается; развивается секреторная фаза цикла. Начало секреторной фазы можно определить по повышению ректальной температуры на 0,5 °С.

Если происходит оплодотворение яйцеклетки и возникает беременность, желтое тело развивается и продолжает выделять в кровь гестагенные гормоны, способствующие сохранению беременности. По принципу обратной отрицательной связи гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза и гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса.

Если оплодотворение яйцеклетки не произошло, желтое тело атрофируется и уровень гестагенов в крови снижается. В конце цикла повышается уровень эстрогенов, что способствует началу менструации.

Соответственно эстрогенным и гестагенным гормонам различают эстрогенные и гестагенные лекарственные препараты.

Эстрогенные препараты

Истинным эстрогенным гормоном считают эстрадиол.

Эстрадиола дипропионат (Estradioli dipropionas) — лекарственный препарат эстрадиола; вводится внутримышечно.

Этинилэстрадиол (Ethinylestradiol) — синтетический аналог эстрадиола; назначается внутрь.

Гексэстрол (Hexestrol; синэстрол) — нестероидное соединение с эстрогенной активностью. Назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно при гипогенитализме, а также при раке предстательной железы.

Применяют эстрогенные препараты в порядке заместительной терапии при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с этим нарушениях (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и т. п.).

Эстрогенные препараты применяют при бесплодии, нарушениях менструального цикла обычно в сочетании с гестагенными препаратами. В первой половине цикла назначают эстроген, во второй — гестаген, имитируя таким образом естественный гормональный фон.

Эстрогены препятствуют развитию остеопороза (препятствуют резорбции костной ткани); оказывают благоприятное влияние на липидный состав крови: повышают уровень ЛПВП и снижают ЛПНП.

Побочные эффекты эстрогенных препаратов:

- тошнота, рвота, анорексия;
- нагрубание молочных желез;
- отеки (задержка Na^+ и воды);
- нарушения функции печени;

- повышение свертываемости крови (повышение уровней факторов свертывания крови II, IX, X и фибриногена, снижение уровня антитромбина III); возможны тромбозы.

Комбинированные препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами — **климен** (Climen), **климонорм** (Klimonorm), **трисеквенс** (Trisequens) — назначают женщинам при климактерических расстройствах (приливы, потливость, сердцебиение, парестезии, атрофический вагинит, остеопороз). Эстрогены улучшают трофику мочеполовых органов, устраняют сердечно-сосудистые и психо-эмоциональные расстройства. Однако назначение в этот период только эстрогенов может стимулировать развитие рака молочной железы и эндометрия (гестаген препятствует чрезмерному стимулирующему влиянию эстрогена на пролиферацию эндометрия).

Тиболон (Tibolone) — стероидное соединение, 2 метаболита которого обладают эстрогенной активностью, а один метаболит — гестагенной и слабой андрогенной активностью. Препарат уменьшает гормональные изменения у женщин в менопаузе, снижает уровни ФСГ и ЛГ. Применяют внутрь для профилактики остеопороза в менопаузе.

Антиэстрогенные препараты

Антиэстрогенные препараты блокируют рецепторы эстрогенных гормонов, в частности, в гипоталамусе и гипофизе. При этом ослабляется тормозное влияние эстрогенов на продукцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и секреция этих гормонов увеличивается.

Кломифен (Clomifene; клостилбегит) — антиэстрогенный препарат. Назначают кломифен внутрь в качестве индуктора овуляции при лечении бесплодия, связанного с нарушением овуляции (ановуляторный цикл).

Тамоксифен (Tamoxifen) и **торемифен** (Tamoxifen; фарестон) — антиэстрогенные препараты. Назначаются в постменопаузном периоде при раке молочной железы (у женщин в постменопаузе из тестостерона образуется эстрадиол, который может быть причиной развития эстроген-зависимой опухоли молочной железы).

Ингибиторы ароматазы

Ароматаза — фермент, который способствует образованию эстрона из андростендиола и эстрадиола из тестостерона *(рис. 77)*.

Анастрозол (Anastrozole) и **летрозол** (Letrozole; фемара) — ингибиторы ароматазы; препятствуют образованию эстрогенов. Применяют при раке молочной железы в постменопаузном периоде.

Гестагенные препараты

Истинным гестагенным гормоном (гормон желтого тела) является прогестерон.

Гестагенные препараты (прогестагены) снижают возбудимость миометрия во время беременности и поэтому применяются при угрожающих и начинающихся выкидышах. Кроме того, гестагенные препараты в сочетании с эстрогенными назначают при бесплодии, нарушениях менструального цикла.

Гестагены входят в состав противозачаточных средств, применяемых внутрь.

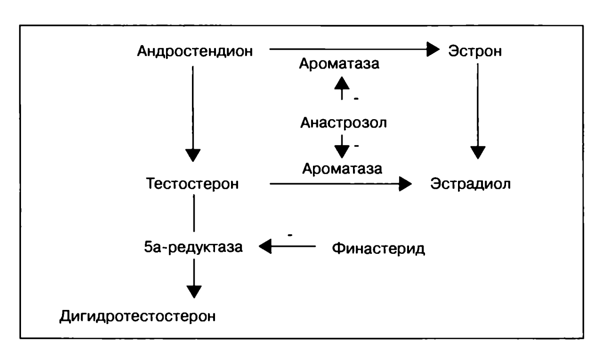


Рис. 77. Действие финастерида и анастрозола

Прогестерон (Progesterone) — лекарственный препарат прогестерона. Назначают внутримышечно 1 раз в день при недостаточности желтого тела, при аменорее. Микронизированный прогестерон (препарат Утрожестан) назначают внутрь в капсулах.

Гидроксипрогестерона капроат (Hydroxyprogesterone caproas; оксипрогестерона капронат) вводят внутримышечно 1 раз в неделю при угрожающем аборте, нарушениях менструального цикла, дисфункциональных маточных кровотечениях.

Аллилэстренол (Allylestrenol; туринал), **дидрогестерон** (Dydrogesterone; дюфастон) назначают внутрь при бесплодии, угрожающем выкидыше.

Этистерон (Ethisterone) назначают под язык при недостаточности желтого тела, нарушениях менструального цикла.

Левоноргестрел (Levonorgestrel), **линестренол** (Lynestrenol), **норэтистерон** (Norethisterone) эффективны при назначении внутрь. Применяют обычно в составе противозачаточных средств. Линестренол и норэтистерон применяют также при нарушениях менструального цикла. В первую половину цикла назначают эстроген, а во вторую — гестаген.

Побочные эффекты гестагенов:

- акне;
- задержка жидкости в организме, увеличение массы тела;
- бессонница, депрессии;
- гирсутизм, нарушения менструального цикла.

Антигестагенные препараты

Мифепристон (Mifepristone) — частичный агонист гестагенных рецепторов; препятствует действию прогестерона (полный агонист гестагенных рецепторов). Применяют мифепристон для прерывания беременности в первом триместре (до 42-го дня беременности). Препарат назначают однократно внутрь. Мифепристон повышает сократительную активность миометрия, повышает чувствительность миометрия к простагландинам. Это способствует десквамации децидуальной оболочки и удалению плодного яйца.

В качестве средства для прерывания беременности в первом триместре мифепристон более эффективен при сочетании с препаратами простагландина E_1. В этом случае мифепристон на-

значают однократно внутрь, а через 48 ч применяют один из препаратов простагландина E_1 — мизопростол (внутрь) или гемепрост (в виде пессария). Мифепристон нарушает овуляцию и может быть использован в качестве посткоитального противозачаточного средства.

Противозачаточные средства для назначения внутрь (пероральные контрацептивные средства)

При назначении эстрогенов и гестагенов по типу обратной отрицательной связи угнетается продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов передней доли гипофиза. Соответственно, замедляется рост фолликулов яичников и предупреждается наступление овуляции.

Кроме того, под влиянием гестагенов повышается вязкость слизи в канале шейки матки (затрудняется проникновение сперматозоидов в полость матки), замедляется продвижение яйцеклетки по фаллопиевым трубам, нарушается имплантация яйцеклетки в эндометрии.

Указанное действие эстрогенов и гестагенов используют для предупреждения беременности. После отмены пероральных контрацептивных средств овуляция восстанавливается обычно после 1—3 циклов.

Различают:

1) эстроген-гестагенные препараты;
2) гестагенные препараты;
3) посткоитальные контрацептивные средства.

Эстроген-гестагенные препараты — таблетки, содержащие эстроген и гестаген. В качестве эстрогена чаще всего используют этинилэстрадиол, в качестве гестагена — гестоден, норэтистерон или левоноргестрел.

После того как обнаружили, что систематический прием эстрогенов может способствовать развитию тромбозов (эстрогены повышают свертывание крови), содержание эстрогенов в таблетках было снижено до минимального — 20—30 мкг. В результате применяемые в настоящее время эстроген-гестагенные препараты предупреждают овуляцию не во всех случаях; в основном противозачаточное действие связано с изменением состояния шеечной слизи, нарушением моторики фаллопиевых труб и нарушением имплантации яйцеклетки.

Монофазные препараты — Логест (Logest), Новинет (Novynete), Марвелон (Marvelon), Силест (Cilest), Фемоден (Femoden), Регулон (Regulon), Ярина (Yarina), Диане-35 (Diane 35), Жанин (Jeanine), Белара (Belara) — выпускаются в виде таблеток, которые содержат эстроген и гестаген.

Таблетка **логеста** (Logest) содержит 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (один из наиболее активных гестагенов; биодоступность 100%). При 28-дневном цикле ежедневно в одно и то же время принимают внутрь по 1 таблетке, начиная с первого дня менструации в течение 21 дня; затем следует 7-дневный перерыв. При пропуске приема таблетки или увеличении интервала между приемами контрацептивная эффективность препаратов снижается.

Учитывая цикличность продукции женских половых гормонов (в первую половину цикла — эстрогены, во вторую — гестагены), применяют **двухфазные препараты** в виде двух типов таблеток с разным содержанием гестагена.

Антеовин (Anteovin) выпускается в виде белых таблеток (содержат равные количества эстрогена и гестагена) и розовых таблеток (содержат то же количество эстрогена и увеличенное в 2,5 раза количество гестагена). Первые 11 дней принимают белые таблетки, а следующие 10 дней — розовые таблетки.

С учетом того, что в середине цикла регистрируют пики лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов *(рис. 78),* выпускают **трехфазные препараты** — тризистон (Trisiston), триквилар (Triquilar), три-регол (Tri-Regol) — в виде таблеток 3 цветов.

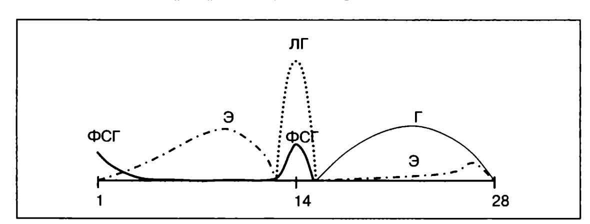


Рис. 78. Изменения уровней гормонов в течение менструального цикла

Показано изменение уровней гормонов в течение 28-дневного цикла.
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; Э — эстрогены; Г — гестагены.

Три-регол (Tri-Regol) — 6 таблеток желтого цвета (содержат минимальные количества эстрогена и гестагена), 5 таблеток красного цвета (более высокое содержание эстрогена и гестагена) и 10 таблеток белого цвета (минимальное количество эстрогена и высокое — гестагена). Указанные таблетки принимают последовательно в течение 21 дня.

Систематическое применение пероральных контрацептивных средств снижает частоту фиброзных образований и кист яичников, доброкачественных опухолей молочных желез, риск рака эндометрия и яичников. В то же время из-за побочных эффектов часть женщин отказывается от применения этих препаратов

Побочные эффекты эстроген-гестагенных препаратов:

- тошнота, рвота, диарея, головная боль;
- гиперемия лица, головокружение;
- нагрубание молочных желез, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела;
- артериальная гипертензия;
- депрессия, раздражительность, снижение либидо;
- незначительные маточные кровотечения;
- акне, пигментация кожи;
- грибковые инфекции влагалища.

Возможно повышение свертываемости крови, повышается риск развития венозной тромбоэмболии, образования тромбов. Опасность тромбоэмболии повышается у женщин старше 40 лет, особенно у курящих. Противозачаточное действие указанных средств может быть недостаточным при одновременном применении лекарственных препаратов, которые индуцируют синтез микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, гризеофульвин).

Гестагенные препараты. В связи с данными о способности эстрогенов повышать свертывание крови в качестве противозачаточных средств были предложены таблетки, содержащие только гестаген.

В частности, **экслютон** (Exluton; содержит 500 мкг линестренола) принимают ежедневно в течение 28 дней. При этом у большинства женщин овуляция сохраняется; противозачаточное действие связано с изменением состава цервикальной слизи (затрудняется проникновение сперматозоидов в матку), нарушением координированных сокращений фаллопиевых труб, нарушением имплантации яйцеклетки.

Побочное действие экслютона:

- маточные кровотечения;
- олигоменорея;
- акне;
- гирсутизм (андрогенное действие);
- депрессия;
- увеличение массы тела.

Посткоитальные контрацептивные средства, то есть средства, применяемые после полового акта.

Левоноргестрел (Levonorgestrel) в высокой дозе — 750 мкг (таблетки Постинор) назначают внутрь. Препарат эффективен при приеме 1 таблетки в течение 72 ч после полового акта; через 12 ч надо принять вторую таблетку.

Сперматоцидные средства

Ноноксинол (Nonoxinol) оказывает сперматоцидное, противобактериальное, противогрибковое, противовирусное, противопаразитарное действие. Применяют ноноксинол в виде вагинального суппозитория за 10 мин до полового акта. Помимо противозачаточного действия, препятствует заражению инфекционными заболеваниями, которые передаются половым путем.

Препараты мужских половых гормонов (андрогенные препараты). Антиандрогенные препараты

Мужской половой гормон — тестостерон — образуется в семенниках. Под влиянием 5α-редуктазы тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон и в период становления организма способствует развитию первичных и вторичных мужских половых признаков, оказывает анаболическое действие; в частности, стимулирует увеличение мышечной массы.

В качестве лекарственных препаратов применяют синтетические аналоги тестостерона.

Тестостерона пропионат (Testosteronum propionate) вводят внутримышечно 1 раз в сутки.

Метилтестостерон (Methyltestosterone) и **местеролон** (Mesterolone) назначают в таблетках под язык.

Применяют андрогенные препараты в порядке заместительной терапии при снижении функции мужских половых желез, недостаточном половом развитии; при импотенции, связанной с недостаточной продукцией андрогенов, мужском бесплодии.

Препараты андрогенов назначают строго по показаниям, так как их применение ведет к уменьшению продукции естественного андрогенного гормона. При длительном применении андрогенов наступает атрофия клеток, которые вырабатывают тестостерон.

Андрогенные препараты назначают также женщинам при раке молочной железы.

Андрогенные препараты стимулируют синтез белков в организме, что проявляется увеличением массы скелетных мышц. Кроме того, они способствуют кальцификации костной ткани.

Побочные эффекты андрогенных препаратов:

- задержка натрия и воды, отеки;
- гиперкальциемия;
- тошнота;
- холестатическая желтуха;
- депрессия;
- парестезии;
- у женщин — маскулинизирующее действие (рост волос на лице, огрубление голоса).

При назначении андрогенных препаратов мальчикам с недостаточным половым развитием ускоряется закрытие эпифизов длинных костей и замедляется рост.

Андрогенные препараты противопоказаны при раке предстательной железы.

К **антиандрогенным препаратам** относят блокаторы андрогенных рецепторов — ципротерон, флутамид, а также ингибитор 5α-редуктазы — финастерид.

Ципротерон (Cyproterone; андрокур) назначают внутрь для снижения сексуального влечения у мужчин при патологическом сексуальном поведении. Женщинам препарат назначают при избыточном росте волос на лице и теле и андрогенной алопеции.

Флутамид (Flutamide) назначают внутрь при раке предстательной железы.

Финастерид (Finasteride; проскар) ингибирует 5α-редуктазу, которая превращает тестостерон в более активный дигидротестостерон *(рис. 77)*. Назначают финастерид внутрь при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Анаболические стероиды

Анаболические стероиды — соединения, сходные по химической структуре с андрогенами. Так же, как андрогены, стимулируют синтез белков и кальцификацию костной ткани. В то же время специфическое андрогенное действие у этих веществ выражено в меньшей степени. Препараты назначают при нарушениях белкового обмена, кахексии, состояниях после тяжелых заболеваний, травм, для стимуляции реконвалесценции при костных переломах.

Нандролон (Nandrolone; ретаболил, феноболин) вводят внутримышечно 1 раз в 2—4 недели при мышечной дистрофии, остеопорозе.

Метандиенон (Methandienon; метандростенолон) назначают внутрь 1—2 раза в сутки.

Метандриол (Methandriol) — метиландростендиол. Применяют сублингвально 1 раз в сутки после тяжелых травм, операций, инфекционных заболеваний, при остеопорозе.

Силаболин (Silabolin) вводят внутримышечно при хронических инфекционных процессах, трофических язвах, ожоговой болезни, глюкокортикоидной миопатии. После одной инъекции эффект сохраняется 10—14 дней.

Побочные эффекты анаболических стероидов:

- у детей:
    - ускорение заращивания эпифизарных пластин;
    - преждевременная остеофикация;

- —задержка роста;
- —раннее половое созревание;
- —вирилизация;
- ▪ у женщин:
  - —маскулинизация;
  - —понижение голоса;
  - —нарушения овуляции;
  - —гирсутизм лица и тела;
  - —алопеция по мужскому типу;
  - —акне;
  - —тератогенное действие — при беременности;
- ▪ у мужчин:
  - —раздражительность, повышение агрессивности;
  - —колебания настроения, депрессия;
  - —повышение, а затем снижение либидо;
  - —снижение продукции тестостерона, атрофия тестикул, стерильность (угнетение сперматогенеза; восстановление через несколько месяцев).

При применении анаболических стероидов возможны повышение артериального давления (задержка Na^+), нарушения функции печени, повышение риска коронарной недостаточности.

Разные анаболические средства

Оротовая кислота (Orotic acid) стимулирует синтез нуклеиновых кислот, продукцию белков, повышает аппетит. Назначают оротовую кислоту внутрь в виде калиевой или магниевой соли при повышенных физических нагрузках, хроническом физическом перенапряжении.

Левокарнитин (Levocarnitine) входит в состав ко-факторов коэнзима А. Обладает анаболическими, антигипоксическими, антитиреоидными свойствами. Стимулирует жировой обмен и процессы регенерации. Назначают левокарнитин внутрь или внутривенно в качестве анаболического средства новорожденным детям, спортсменам. Кроме того, препарат применяют при ишемической болезни сердца и гипертиреозе.

Инозин (Inosine; рибоксин) обладает анаболическим, антигипоксическим, антиаритмическим свойствами. Повышает активность ферментов цикла Кребса. Увеличивает силу сокращений сердца и коронарный кровоток. Активирует регенераторные процессы. Назначают инозин внутривенно при дистрофии миокарда, после перенесенного инфаркта миокарда, при стенокардии, аритмиях.

II.9. Ферментные и антиферментные препараты

Глава 37. Ферментные и антиферментные препараты

37.1. Ферментные препараты

Гиалуронидаза (Hyaluronidase; лидаза) оказывает протеолитическое действие (снижает вязкость гиалуроновой кислоты). Повышает эластичность рубцовой ткани, способствует рассасыванию гематом, рубцовой ткани. Применяют гиалуронидазу при хронических воспалительных процессах, контрактурах суставов (повышает подвижность суставов), рубцах после ожогов и операций, при гематомах, трофических язвах. Препарат вводят под кожу в область рубцовой ткани.

Коллагеназа (Collagenasa) применяется при хронических кожных язвах, ожогах для разрушения коллагена в некротической массе ран.

Трипсин (Trypsinum) и **химотрипсин** (Chymotrypsinum) применяют местно при язвенно-некротических изменениях слизистой оболочки полости рта, парадонтите, а также при гнойных ранах, остеомиелите.

Пентагастрин (Pentagastrin) - аналог гастрина. Вводят под кожу для диагностики секреторной функции желез желудка.

Пепсин (Pepsinum) — препарат пищеварительного фермента желудка. Назначают внутрь перед приемом пищи.

Панкреатин (Pancreatin; мезим—форте, креон) — ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота. Содержит липазу, амилазу, протеазы; дозируется в ЕД. Назначают панкреатин внутрь в драже при недостаточности секреторной функции поджелудочной железы, желез желудка, кишечника.

Дигестал (Digestal) — комплексный препарат панкреатина и экстракта желчи. Назначают внутрь в драже.

Панкреофлат (Pancreoflat) — комплексный препарат панкреатина и диметикона (уменьшает газообразование). Назначают внутрь в таблетках.

Фестал (Festal) содержит липазу, амилазу, протеазы и компоненты желчи. Назначают внутрь в драже.

Панзинорм форте (Pansinorm forte) содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота, панкреатин, аминокислоты, экстракт желчи. Назначают внутрь в драже.

Панкреатин, дигестал, панкреофлат, фестал, панзинорм форте применяют при недостаточной секреции пищеварительных желез.

Юниэнзим (Unienzym) — комбинированный ферментный препарат, в состав которого входят амилаза, папаин (протеолитический фермент из плодов дынного дерева — Caricu Papaya), симетикон (адсорбент, пеногаситель, ветрогонное средство), активированный уголь и никотинамид. Применяют юниэнзим при различных нарушениях желудочно-кишечного тракта.

37.2. Антиферментные препараты

Апротинин (Aprotinin; гордокс, контрикал, инипрол, трасилол) — антиферментный препарат, получаемый из органов крупного рогатого скота. Ингибирует протеолитические ферменты —

трипсин, фибринолизин (плазмин), калликреин. Дозируют в КИЕ (калликреин инактивирующие единицы). Вводят апротинин внутривенно при остром панкреатите, гиперфибринолитических кровотечениях.

В качестве антифибринолитических средств применяют также **транексамовую кислоту, аминокапроновую кислоту** *(с. 324)*.

Ацетазоламид (Acetazolamide; диакарб) — ингибитор карбоангидразы. Слабый диуретик. Ингибирует карбоангидразу тканей глаза и снижает продукцию внутриглазной жидкости. Ингибирует карбоангидразу в центральной нервной системе и уменьшает продукцию спинномозговой жидкости. Назначают ацетазоламид внутрь при открытоугольной глаукоме, при эпилепсии, для профилактики горной болезни.

Дорзоламид (Dorzolamide; трусопт) и **бринзоламид** (Brinzolamide) — ингибиторы карбоангидразы. Применяются в виде глазных капель при открытоугольной глаукоме.

II.10. Витаминные препараты

Глава 38. Витаминные препараты

Физиологическая роль витаминов состоит в том, что они являются коферментами или составной их частью. Большинство витаминов не синтезируется в организме человека и поступает с пищей. При недостаточном содержании витаминов в пище развивается **гиповитаминоз** или **авитаминоз**. В этих случаях назначают витаминные препараты.

Витамины — высокоактивные вещества и при избыточном поступлении в организм могут вызывать **гипервитаминоз**.

Витаминные препараты делят на:

1) препараты водорастворимых витаминов;
2) препараты жирорастворимых витаминов.

38.1. Препараты водорастворимых витаминов

К водорастворимым витаминам относятся тиамин (витамин B_1), рибофлавин (витамин B_2), никотиновая кислота (витамин PP), пантотеновая кислота (витамин B_5), пиридоксин (витамин B_6), цианокобаламин (витамин B_{12}), пангамовая кислота (витамин B_{15}), фолиевая кислота (витамин B_c), аскорбиновая кислота (витамин C).

Тиамин (Thiamine) — препарат витамина B_1, который в организме превращается в тиаминпирофосфат и в качестве кофермента участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот. При недостатке витамина развиваются полиневриты, мышечная слабость. Авитаминоз проявляется в виде заболевания бери—бери с тяжелыми нарушениями нервной и сердечно-сосудистой систем. Применяют тиамин при гиповитаминозе B_1, при невритах, невралгиях, радикули-

те, периферических параличах, парезах, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, кожи. Препарат назначают внутрь и внутримышечно.

Бенфотиамин (Benfothiamine) — B_1-витаминоподобное вещество. Назначают внутрь при гиповитаминозе B_1.

Кокарбоксилаза (Cocarboxylase) — активная коферментная форма тиамина (тиаминдифосфат), участвующая в декарбоксилировании в качестве простатической части декарбоксилаз. Вводят внутримышечно, иногда под кожу или внутривенно при коронарной недостаточности, дыхательном ацидозе при легочно-сердечном синдроме, ацидозе или коме у больных сахарным диабетом, при почечной или печеночной недостаточности, при периферических невритах. При гиповитаминозе B_1 кокарбоксилазу не применяют.

Рибофлавин (Riboflavin) — препарат витамина B_2, который после фосфорилирования превращается в флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавинмононуклеотид (ФМН), участвующие в окислительно-восстановительных процессах. При недостаточности рибофлавина развиваются гемералопия (снижение сумеречного зрения — «куриная слепота»), кератит, глоссит; характерен хейлоз (трещины в углах рта). Применяют рибофлавин при гемералопии, конъюнктивитах, кератитах, иритах, поражениях кожи, кишечника, гепатитах, лучевой болезни. Препарат назначается местно (в глазных каплях) и внутрь.

Никотиновая кислота (Nicotinic acid; ниацин, витамин PP, витамин B_3) в организме превращается в никотинамид, который входит в состав НАД и НАДФ и таким образом участвует в окислительных процессах. При недостаточности никотиновой кислоты развивается пеллагра — заболевание, которое сопровождается диареей, дерматитом, деменцией. Применяют никотиновую кислоту при пеллагре, заболеваниях печени, гастритах с пониженной кислотностью, колитах, плохо заживающих язвах, ранах.

Никотиновая кислота, в отличие от никотинамида, оказывает выраженное сосудорасширяющее действие, а в больших дозах применяется в качестве противоатеросклеротического средства *(с. 279)*. В связи с этим никотиновую кислоту применяют при спазмах кровеносных сосудов и атеросклерозе. Препарат назначают внутрь и внутривенно.

Никотинамид (Nicotinamide) назначают внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно при пеллагре, гипацидных гастритах, хронических колитах, гепатитах, циррозе печени.

Кальция пантотенат (Calcium pantothenate) — кальциевая соль пантотеновой кислоты (витамин B_5), которая входит в состав кофермента А (субстратный стимулятор синтеза кофермента А), принимающего участие в окислении жирных кислот, декарбоксилировании кетокислот, образовании ацетилхолина, процессах регенерации. Назначают внутрь при полиневритах, невралгиях, хроническом гепатите, панкреатите, трофических язвах, ожогах, послеоперационной атонии кишечника.

Дексапантенол (Dexapanthenol) в организме превращается в пантотеновую кислоту. Стимулирует процессы регенерации. Оказывает умеренное противовоспалительное действие. Назначают дексапантенол внутрь, внутримышечно или внутривенно при атонии кишечника. Местно в виде аэрозоля Пантенол применяют при поражениях кожи — дерматитах, ранах, трещинах, ожогах, трофических язвах.

Пиридоксин (Piridoxine) — препарат витамина B_6, который превращается в пиридоксальфосфат, участвующий в декарбоксилировании и переаминировании аминокислот. Применяют пиридоксин при заболеваниях ЦНС (в частности, при паркинсонизме), невритах, невралгиях, кожных болезнях. Препарат назначают внутрь, под кожу, внутримышечно, внутривенно. Пири-

доксин активирует ДОФА-декарбоксидазу и поэтому ослабляет действие леводопы *(с. 137)*. На действие комбинированных препаратов леводопы с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы пиридоксин не влияет.

Пиридоксальфосфат (Pyridoxal phosphate) — препарат коферментной формы пиридоксина. Применяют пиридоксальфосфат в тех же случаях, что и пиридоксин. Назначают внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Цианокобаламин (Cyanocobalamin; витамин B_{12}) участвует в обмене белков и нуклеиновых кислот, способствует созреванию эритроцитов, образованию эпителиальных клеток, миелина нервных волокон, благоприятно влияет на функции ЦНС, печени. Для всасывания цианокобаламина (внешний фактор Касла) в кишечнике необходим гликопротеин (внутренний фактор Касла), который вырабатывается в слизистой оболочке желудка. При заболеваниях желудка возможна недостаточность внутреннего фактора Касла и нарушение всасывания цианокобаламина. При этом развиается гиперхромная пернициозная (злокачественная) анемия (анемия Аддисона—Бирмера).

Применяют цианокобаламин (вводят под кожу или внутримышечно) при пернициозной анемии. При заболеваниях ЦНС, полиневритах, болезнях кожи (псориаз, нейродермиты и др.) цианокобаламин назначают не только парентерально, но и внутрь.

Гидроксокобаламин (Hydroxocobalamin) — метаболит цианокобаламина; быстрее превращается в кофермент и действует более продолжительно. Применяют гидроксокобаламин при неврологических заболеваниях, диабетической нейропатии, атрофии зрительного нерва, B_{12}-дефицитной анемии, кожных заболеваниях, передозировке нитропруссида натрия. Вводят внутримышечно.

Кобамамид (Cobamamide) — коферментная форма витамина B_{12}. Назначают внутрь, под кожу, внутримышечно или внутривенно в качестве анаболического средства детям, при анорексии, астении у взрослых, при заболеваниях периферической нервной системы, B_{12}-дефицитной анемии, хронических гепатитах, энтероколитах.

Кальция пангамат (Calcium pangamate) — кальциевая соль пангамовой кислоты (витамин B_{15}), которая активирует липидный обмен, стимулирует усвоение кислорода. Назначают кальция пангамат внутрь при атеросклерозе, хронических гепатитах, алкогольной интоксикации, кожных заболеваниях.

Фолиевая кислота (Folic acid; витамин B_c) восстанавливается до дигидрофолиевой кислоты, а затем тетрагидрофолиевой кислоты, которая участвует в образовании нуклеиновых кислот и некоторых аминокислот. Недостаток фолиевой кислоты проявляется в форме гиперхромной макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии. Применяют фолиевую кислоту при макроцитарной и мегалобластической анемиях (при пернициозной анемии — вместе с цианокобаламином). Препарат назначают внутрь.

Кальция фолинат (Calcium folinate; лейковорин) — препарат фолиновой кислоты (активное производное фолиевой кислоты). Применяют кальция фолинат при гиповитаминозе фолиевой кислоты, мегалобластической анемии, связанной с недостатком фолиевой кислоты, а также в качестве антидота антагонистов фолиевой кислоты. В частности, кальция фолинат используют для профилактики и лечения токсических эффектов метотрексата, ингибирующего фолатредуктазу *(с. 479)*. Препарат назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно.

Левокарнитин (Levocarnitine; L—карнитин; витамин $B_т$ — витамин роста) относится к группе витаминов В. Стимулирует жировой обмен и обладает анаболическими, антигипоксически-

ми и антитиреоидными свойствами. Способствует проникновению через мембрану митохондрий длинноцепочечных жирных кислот с образованием ацетил-КоА и АТФ. При этом снижается анаэробный гликолиз и образование кетокислот. Повышает содержание гликогена в печени и мышцах и способствует более экономному его расходованию. Повышает двигательную активность и переносимость физических нагрузок. Стимулирует секрецию желудочного сока. Длительность действия при назначении внутрь — 9 ч, при внутривенном введении — 3 ч. Назначают левокарнитин внутрь при снижении аппетита и массы тела, при физическом истощении или интенсивных физических нагрузках, при ишемической болезни сердца, гипацидных гастритах, хроническом панкреатите.

Аскорбиновая кислота (Ascorbinic acid; витамин С) участвует в окислительно-восстановительных реакциях, углеводном обмене, синтезе кортикостероидов, коллагена. Уменьшает проницаемость кровеносных сосудов. При авитаминозе развивается цинга, снижается сопротивляемость к инфекциям. Применяют аскорбиновую кислоту при гипо- и авитаминозе С, в восстановительном периоде после заболеваний, при переломах костей, незаживающих ранах, кровотечениях, заболеваниях печени, болезни Аддисона, повышенных физических и психических нагрузках. Препарат назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно. При длительном применении в больших дозах аскорбиновая кислота может вызывать нарушения функции почек и поджелудочной железы, способствует развитию уролитиаза и гипергликемии.

38.2. Препараты жирорастворимых витаминов

Ретинол (Retinol) — препарат витамина А, который активирует окислительно-восстановительные процессы, стимулирует синтез пуриновых и пиримидиновых оснований. Участвует в синтезе зрительного пурпура. Стимулирует эпителизацию и предотвращает избыточное ороговение эпителия. Повышает синтез белка в хрящевой и костной ткани.

При недостатке витамина А развивается гемералопия, ксерофтальмия (сухость роговицы); в тяжелых случаях возможна кератомаляция (некротические изменения роговицы); поражаются слизистые облочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также кожные покровы.

Применяют ретинол при недостатке витамина А, гемералопии, ксерофтальмии, при кожных заболеваниях, ожогах, ранах, эрозиях, язвах, болезнях легких и желудочно-кишечного тракта. Препарат назначают внутрь внутримышечно или наружно в виде масляных растворов. При передозировке препарата возможно развитие **гипервитаминоза** — вялость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, шелушение кожи, выпадение волос.

Бетакаротен (Betacarotene) — препарат, сходный с витамином А. Назначают бетакаротен внутрь при нарушениях ночного зрения (гемералопия), при незаживающих ранах.

Изотретиноин (Isotretinoine) — ретиноид (близок по строению к ретинолу). Применяют изотретиноин внутрь длительное время при лечении тяжелых форм угревой сыпи.

Эргокальциферол (Ergocalciferol) — препарат витамина D_2, который участвует в обмене кальция и фосфата; способствует всасыванию кальция и фосфата в кишечнике, кальцификации костной ткани. При недостатке витамина D_2 у детей развивается рахит. Назначают препараты эргокальциферола (драже, масляный раствор, спиртовый раствор) внутрь для профилактики и лечения рахита. При передозировке эргокальциферола возможно развитие **гипервита-**

миноза — отсутствие аппетита, тошнота, слабость, лихорадка, отложение кальция в почках, легких, кровеносных сосудах.

Дигидротахистерол (Dihydrotachysterol) — аналог витамина D_2. Назначают внутрь при гипокальциемии (при гипопаратиреозе, тетании), а также при остеопорозе.

Колекальциферол (Colecalciferol) — препарат витамина D_3. Применяют для профилактики и лечения рахита, при спазмофилии, тетании, остеомаляции, в комбинированной терапии остеопороза. Препарат назначают внутрь в каплях: для профилактики рахита 1—2 капли, для лечения — 6—15 капель в сутки.

Альфакальцидол (Alfacalcidol) — 1α -гидроксихолекальциферол. Повышает всасывание в кишечнике и реабсорбцию в почечных канальцах кальция и фосфата. Способствует минерализации костной ткани. Назначают альфакальцидол внутрь при рахите, остеомаляции, остеодистрофии, сенильном и стероидном остеопорозе.

Кальцитриол (Calcitriol; остеотриол) — активный метаболит витамина D_3, превосходящий его по биологической активности. Повышает всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Способствует минерализации костной ткани. Назначают кальцитриол внутрь при рахите, постменопаузном, сенильном, стероидном остеопорозе, при остеодистрофии, связанной с хронической почечной недостаточностью.

Рыбий жир из печени трески ('Oleum jecoris Aselli; рыбий жир) назначают внутрь в качестве препарата, содержащего витамины A и D детям с 4-недельного возраста по 3—5 капель, в возрасте 1 года — 1 чайную ложку, с 7 лет — по 1 столовой ложке в день. Наружно применяют для лечения ран, ожогов.

Токоферол (Tocopherol) — препарат витамина E, который обладает антиоксидантными свойствами. При недостаточности витамина E нарушаются половые функции, возможна дистрофия миокарда и скелетных мышц. Препарат назначают внутрь или внутримышечно в виде масляного раствора при заболеваниях нервно-мышечной системы, миокардиодистрофии, нарушениях сперматогенеза и потенции, угрозе выкидыша.

При передозировке токоферола возможны:

- тошнота, рвота, диарея;
- боли в животе (кишечная колика);
- миалгии, артралгии;
- депрессия;
- атаксия;
- гиперкальциемия;
- нарушения функции почек.

Витамин K участвует в синтезе в печени факторов свертывания — II (протромбин), VII, IX и X. Различают витамин K_1 - филлохинон (содержится в растениях), витамин K_2 - менахинон (вырабатывается микрофлорой кишечника) и витамин K_3 - менадион (предшественник витамина K_1).

Фитоменадион (Phytomenadione) — рацемическая форма витамина K_1. Назначают фитоменадион внутрь при гемморагическом синдроме, при геморрагиях, связанных с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия. Противопоказан фитоменадион при повышенной свертываемости крови и тромбоэмболии.

Менадион (Menadione) — синтетический аналог витамина K_3. Применяют внутрь или внутримышечно при геморрагическом синдроме, связанном с гипопротромбинемией, при гиповитаминозе K, при кровотечениях, связанных с передозировкой непрямых антикоагулянтов.

Менадиона натрия бисульфит (Menadione sodium bisulfite; викасол) — водорастворимое производное менадиона. Назначают менадиона натрия бисульфит внутрь и внутримышечно при кровотечениях, связанных с гипопротромбинемией. При передозировке непрямых антикоагулянтов малоэффективен.

Для профилактики гиповитаминозов широко применяют поливитаминные препараты, которые содержат комплексы витаминов в различных сочетаниях и дозах — **алвитил** (Alvityl), **аэровит** (Aerovitum), **ипкавит** (Ipcavite), **макровит** (Macrovit), **пиковит** (Picovit), **гептавит** (Heptavitum), **ревит** (Revitum), **ундевит** (Undevitum), **гендевит** (Hendevitume), **декамевит** (Decamevitum).

Подобного рода препараты используют с учетом различных показаний. Так, гептавит рекомендуют при глазных и кожных заболеваниях, декамевит, ундевит — в пожилом возрасте, гендевит — в периоды беременности и кормления.

38.3. Растительные витаминные средства

Шиповника плоды (fructus Rosae) содержат не менее 0,2% витамина С (аскобиновая кислота), а также витамины В, Р, дубильные вещества. Настой плодов шиповника и экстракт шиповника в сиропе (препарат Холосас) назначают внутрь при гиповитаминозах С и Р.

Масло шиповника (Oleum Rosae) — масло из семян шиповника. Применяют наружно при трещинах сосков кормящих матерей, пролежнях, трофических язвах.

Смородины черной плоды (fructus Ribis nigri) содержат аскорбиновую кислоту, флавоноиды (рутин и др.), яблочную и лимонную кислоты, пектины. Употребление в пищу 15—20 г плодов черной смородины обеспечивает суточную потребность в витамине С. Могут быть полезны при гиповитаминозе С, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, атеросклерозе, астении, гипохромной анемии, инфекционных заболеваниях, пародонтозе.

Рябины обыкновенной плоды (fructus Sorbi aucuparitae) содержат витамины С, Р, каротин, яблочную кислоту, дубильные вещества. В виде настоя применяют при гиповитаминозе, а также как мочегонное и слабительное средство.

Масло облепихи (Oleum Hippophaes), получаемое из плодов и листьев растения, содержит витамины А, Е, К, каротин, каротиноиды, стерины, ненасыщенные жирные кислоты. Обладает противовоспалительным, антиоксидантным, цитопротекторным, регенерирующим свойствами. Способствует эпителизации слизистых оболочек.

Применяют масло облепихи местно в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства при лечении ран, лучевых поражениях и ожогах кожи и слизистых оболочек, трофических язвах, кольпитах, эрозиях шейки матки. При язвенных поражениях слизистой оболочки полости рта, пародонтозе применяют в виде аппликаций. Внутрь препарат назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ректально — при геморрое, проктитах.

II.11. Средства, применяемые при остеопорозе

Глава 39. Средства, применяемые при остеопорозе

Остеопороз проявляется уменьшением плотности костной ткани и повышением риска костных переломов.

Различают первичный остеопороз — постменопаузный, старческий (сенильный) и вторичный остеопороз, связанный с длительным применением глюкокортикоидов (стероидный остеопороз), гепарина или с эндокринными заболеваниями (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз).

Остеопороз возникает при повышении резорбции костной ткани и/или при снижении процессов образования костной ткани.

Для уменьшения резорбции костной ткани применяют эстрогены, ралоксифен, препараты кальцитонина, бифосфонаты.

Для стимуляции образования костной ткани применяют анаболические стероиды, соли кальция.

Препараты витамина D и оссеин-гидроксиапатитный комплекс способствуют образованию костной ткани и препятствуют ее резорбции.

39.1. Эстрогены

У женщин в период менопаузы в связи с недостатком эстрогенов наряду с другими нарушениями развивается остеопороз. Назначение только эстрогенных препаратов может привести к гиперплазии эндометрия. Поэтому в зависимости от гормонального статуса назначают внутрь препараты, содержащие:

- **эстроген** и **прогестаген** (эстроген препятствует остеопорозу, благоприятно влияет на липидный обмен и сердечно-сосудистую систему; прогестаген препятствует гиперплазии эндометрия):
  - *монофазные препараты* (назначают внутрь по 1 таблетке в день): **фемостон** (Femoston; эстрадиол + дидрогестерон), **паузогест** (Pausogest; эстрадиол + норэтистерона ацетат);
  - *двухфазные препараты* в виде двух типов таблеток — 9 (11) дней принимают таблетки, содержащие эстроген, затем 12 (10) дней — таблетки, содержащие эстроген и прогестаген), — **климонорм** (Klimonorm; эстрадиола валерат + левоноргестрел), **дивина** (Divina; эстрадиола валерат + медроксипрогестерона ацетат), **цикло-прогинова** (Cyclo-proginova; эстрадиола валерат + норгестрел);
- **эстроген, прогестаген** и **антиандроген**: **климен** (Climen; эстрадиола валерат + ципротерон), **климодиен** (Climodien; эстрадиола валерат + диеногест); ципротерон и диеногест обладают прогестагенной и антиандрогенной активностью; добавление соединения с антиандрогенной активностью показано женщинам с гиперандрогенемией;

- **эстроген и андроген — гинодиан депо** (Ginodian depo), содержит эстрадиола валерат + прастерон (дегидроэпиандростерон); добавление андрогена улучшает самочувствие, повышает либидо;
- синтетический препарат, обладающий эстрогенными, прогестагенными и слабыми андрогенными свойствами — **тиболон** (Tibolone; ливиал).

Женщинам с удаленной маткой при остеопорозе можно назначать только эстрогены. Обычно назначают препараты эстрадиола — **прогинова** (Proginova; назначают внутрь), **дивигель** (Divigel; гель на кожу), **климара** (Climara; трансдермальная терапевтическая система), **овестин** (Ovestin; вагинальные суппозитории, крем для интравагинального введения).

39.2. Ралоксифен

Ралоксифен (Raloxifene) — избирательный модулятор эстрогенных рецепторов. Действует как агонист на эстрогенные рецепторы костной ткани и как антагонист на эстрогенные рецепторы тканей репродуктивных органов. При постменопаузном остеопорозе препятствует резорбции костной ткани, не вызывая гиперплазии эндометрия.

Ралоксифен уменьшает риск эстроген-зависимого рака молочной железы. Назначают препарат внутрь.

39.3. Препараты кальцитонина

Кальцитонин — гормон парафолликулярных клеток щитовидной железы. Снижает активность остеокластов и таким образом препятствует резорбции костной ткани.

Миакальцик (Miacalcic) — синтетический препарат кальцитонина лосося. Вводят внутримышечно или интраназально при постменопаузном, стероидном или сенильном остеопорозе.

39.4. Бифосфонаты

Бифосфонаты — аналоги естественного пирофосфата, в которых атом кислорода заменен на атом углерода (P-C-P). Эти соединения с высоким аффинитетом связываются с минеральными компонентами костной ткани (связывают гидроксиаппатит, замедляют его диссоциацию), снижают активность остеокластов и таким образом препятствуют резорбции костной ткани.

Алендроновая кислота (Alendronic acid; фосамакс) и **алендронат натрия** (Alendronate sodium) назначаются внутрь 1 раз в неделю для предупреждения костных переломов при постменопаузном остеопорозе у женщин и остеопорозе у мужчин, а также при остеопорозе, вызванном длительным приемом глюкокортикоидов (стероидный остеопороз).

Этидроновую кислоту (Etidronic acid), **натрия этидронат** (Sodium etidronate) и **клодроновую кислоту** (Clodronic acid; бонефос) назначают внутрь, а **памидроновую кислоту** (Pamidronic acid; аредиа), **ибандроновую кислоту** (Ibandronic acid) и **золендроновую кислоту** (Zolendronic acid; зомета) внутривенно при постменопаузном и стероидном остеопорозе, а также для уменьшения остеолиза при костных метастазах

злокачественных опухолей. Клодроновая кислота уменьшает частоту метастазирования опухоли в костную ткань и частоту костных переломов при костных метастазах.

39.5. Анаболические стероиды

Анаболические стероиды *(с. 351)* способствуют образованию костной ткани и могут быть эффективны при остеопорозе. Однако эти препараты оказывают маскулинизирующее действие, повышают уровень в крови атерогенных ЛПНП и снижают уровень антиатерогенных ЛПВП, нарушают функцию печени.

39.6. Соли кальция

Соли кальция способствуют минерализации костной ткани. Их назначают при остеопорозе в комплексе с другими препаратами. В частности, внутрь назначают **кальция карбонат** (Calcium carbonate).

39.7. Витамин D

Витамин D и его активные метаболиты кальцитриол и альфа-кальцидол повышают всасывание кальция в кишечнике, снижают повышенную резорбцию костной ткани и способствуют ее минерализации.

Для профилактики постменопаузного и сенильного остеопороза внутрь назначают препараты витамина D_2 и D_3 — **эргокальциферол** (Ergocalciferol; драже, масляный или спиртовый раствор) и **колекальциферол** (Colecalciferol; масляный раствор), структурный аналог витамина D_2 — **дигидротахистерол** (Dihydrotachysterol; масляный раствор), а также активные метаболиты витамина D — кальцитриол и альфакальцидол.

Кальцитриол (Calcitriol; остеотриол) — активный метаболит витамина D_3, превосходящий его по биологической активности. Повышает всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Способствует минерализации костной ткани. Препарат применяют при постменопаузном, сенильном, стероидном остеопорозе, при остеодистрофии, связанной с хронической почечной недостаточностью.

Альфакальцидол (Alfacalcidol) сходен по свойствам и применению с кальцитриолом. Назначается внутрь в таблетках и капсулах.

39.8. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс — **остеогенон** (Osteogenon) получают из костной ткани животных. Препарат активирует остеобласты и ингибирует остеокласты. Назначают остеогенон внутрь при постменопаузном остеопорозе.

II.12. Противовоспалительные средства

Глава 40. Противовоспалительные средства

Острое воспаление — защитная реакция организма. Однако если эта реакция чрезмерна и нарушает какие-либо функции или если воспаление принимает хронический характер, применяют противовоспалительные средства.

Лекарственные препараты, которые обладают только противовоспалительными свойствами, действуют как симптоматические средства. Такие препараты временно улучшают качество жизни больного, но не замедляют развитие основного заболевания, а иногда и ускоряют его (НПВС при ревматоидном артрите).

В воспалении выделяют сосудистую и клеточную фазы.

В **сосудистую фазу** происходит расширение артериол и возникает гиперемия; повышается проницаемость посткапиллярных венул, развивается эксудация и отек.

В **клеточную фазу** нейтрофилы, а затем моноциты после адгезии к эндотелию через межклеточные промежутки проникают в очаг поражения, где моноциты превращаются в макрофаги.

Макрофаги и нейтрофилы выделяют лизосомальные ферменты (протеиназы) и токсические кислородные радикалы (супероксидный анион и др.), которые действуют на чужеродные частицы и на клетки окружающей ткани. При этом клетки тканей (в частности, тучные клетки) выделяют медиаторы воспаления.

Основные медиаторы воспаления — гистамин, брадикинин, простагландины E_2 и I_2, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Гистамин и **брадикинин** расширяют мелкие артериолы и повышают проницаемость посткапиллярных венул. Брадикинин, кроме того, стимулирует чувствительные нервные окончания и вызывает боль (медиатор боли).

Простагландины E_2 и **I_2** расширяют артериолы и усиливают влияние гистамина и брадикинина на проницаемость посткапиллярных венул, а также действие брадикинина на чувствительные нервные окончания (вызывают боль).

Простагландин E_2, кроме того, вызывает повышение температуры (действует на центры теплорегуляции в гипоталамусе) и стимулирует сокращения беременной матки.

Простагландин I_2 (простациклин) препятствует агрегации тромбоцитов, расслабляет гладкие мыщцы сосудов, бронхов.

Простагландины E_2 и I_2 оказывают гастропротекторное действие: увеличивают секрецию слизи и HCO_3, уменьшают секрецию HCl, повышают устойчивость клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающим факторам, улучшают кровообращение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Лейкотриены продуцируются тучными клетками. В цитоплазме клеток образуется лейкотриен A_4, из которого образуются лейкотриены B_4 и C_4. Эти лейкотриены выделяются из тучных клеток.

Лейкотриен B_4 оказывает хемотаксическое и хемокинетическое действие (способствует движению нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов в область воспаления).

Из лейкотриена C_4 последовательно образуются лейкотриены D_4 и E_4.

Лекотриены C_4, D_4 и E_4 (цистеиниловые лейкотриены):

1) суживают коронарные сосуды;
2) снижают сократимость миокарда;
3) повышают проницаемость посткапиллярных венул и вызывают экссудацию плазмы крови;
4) уменьшают внутрисосудистый объем;
5) снижают артериальное давление;
6) повышают тонус бронхов.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) расширяет кровеносные сосуды, повышает проницаемость сосудов, снижает артериальное давление, повышает агрегацию тромбоцитов и тонус бронхов.

Выделяют следующие группы противовоспалительных средств:

1) нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
2) препараты 5-аминосалициловой кислоты;
3) глюкокортикоиды;
4) противоревматоидные средства, модифицирующие заболевание.

40.1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

На мировом рынке существует примерно 50 препаратов этой категории. Ниже указаны лишь основные группы НПВС и наиболее употребительные препараты:

1. **производные салициловой кислоты (салицилаты)**: ацетилсалициловая кислота; метилсалицилат;
2. **производные уксусной кислоты**: индометацин; диклофенак-натрий; кеторолак;
3. **производные пропионовой кислоты**: ибупрофен; кетопрофен; напроксен; флурбипрофен;
4. **оксикамы**: пироксикам; мелоксикам.

Все перечисленные средства обладают тремя основными свойствами: противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим.

Механизм **противовоспалительного действия** этих веществ связан с угнетением циклооксигеназы *(рис. 79)*. При этом нарушается образование провоспалительных простагландинов E_2 и I_2.

Известны 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

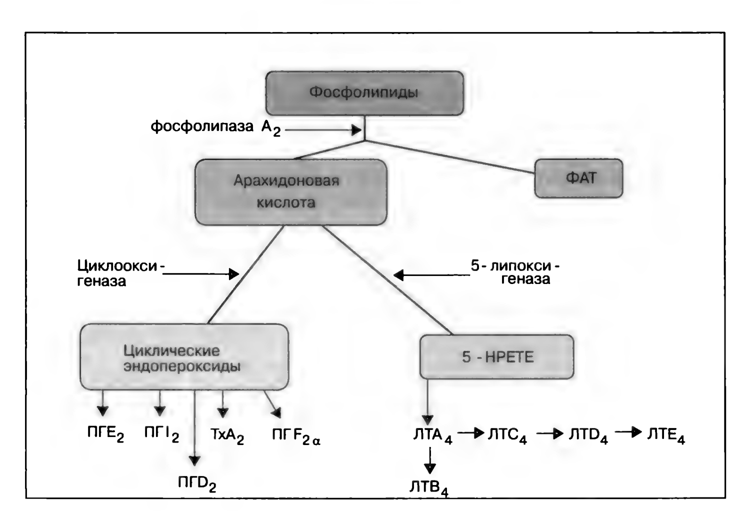


Рис. 79. Каскад арахидоновой кислоты

5—HPETE — 5—гидропероксиэйкозатетраеновая кислота; ПГЕ$_2$, ПГI$_2$, ПГD$_2$, ПГF$_{2\alpha}$ — простагландины; TxA$_2$ — тромбоксан A$_2$; ЛТА$_4$, ЛТВ$_4$, ЛТС$_4$, ЛТD$_4$, ЛТЕ$_4$ — лейкотриены.

ЦОГ-1 является постоянной (базовой) циклооксигеназой, которая обеспечивает образование протагландинов E_2 и I_2 в роли гастропротекторных простагландинов. При воспалении уровень ЦОГ-1 повышается в 2–3 раза.

Уровень ЦОГ-2 («воспалительная» циклооксигеназа) в норме незначителен, но повышается примерно в 20 раз при воспалении.

Анальгетический эффект НПВС связан также с нарушением образования простагландинов E_2 и I_2, повышающих чувствительность болевых рецепторов к брадикинину.

НПВС эффективны в основном при болях, связанных с воспалением (зубная боль, боль при артритах, миозитах, невралгиях), а также при головной боли.

НПВС оказывают болеутоляющее действие при послеоперационных болях, болях при метастазах опухолей в костной ткани.

При альгодисменорее НПВС уменьшают боль:

1) за счет анальгетических свойств;
2) в связи с ослаблением сокращений миометрия (ослабление утеротонического действия простагландина $F_{2\alpha}$).

НПВС малоэффективны при болях, связанных с заболеваниями внутренних органов (инфаркт миокарда, почечная колика и др.).

Жаропонижающий эффект НПВС связан с уменьшением продукции простагландина E_2 (при инфекциях интерлейкин-1, выделяемый макрофагами, стимулирует в гипоталамусе образование простагландина E_2, который активирует центры терморегуляции). Нормальную температуру НПВС не снижают и действуют как жаропонижающие средства только при лихорадке.

Производные салициловой кислоты (салицилаты)

Ацетилсалициловую кислоту (Acetylsalicylic acid; аспирин) применяют в качестве противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего средства. Препарат назначают внутрь при ревматоидном артрите, невралгиях, миалгиях, головной боли, для снижения высокой температуры при инфекционных заболеваниях.

Ацетилсалициловая кислота уменьшает в гипоталамусе синтез простагландина E_2 в ответ на действие эндогенных пирогенов и поэтому снижает повышенную температуру. На нормальную температуру ацетилсалициловая кислота не влияет. В малых дозах ацетилсалициловая кислота препятствует агрегации тромбоцитов *(с. 314)*. В связи с этим ацетилсалициловая кислота препятствует тромбообразованию, улучшает кровообращение мозга и сердца. В качестве антиагреганта препарат назначают при инфаркте миокарда, ишемическом инсульте.

Так как ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу, активируется липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты — образование лейкотриенов, которые, в частности, повышают тонус бронхов. Поэтому у больных бронхиальной астмой ацетилсалициловая кислота (аспирин) может провоцировать бронхоспазм (аспириновая астма).

В токсических дозах ацетилсалициловая кислота вызывает тошноту, рвоту (повреждение слизистой оболочки желудка, возбуждение рецепторов триггер-зоны рвотного центра), гиперпирексию, угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры.

Метилсалицилат (Methylii salicylas) — жидкость с характерным запахом, которая при местном применении оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие. Входит в состав линиментов, применяемых для растираний при артритах, миозитах.

Производные уксусной кислоты

Индометацин (Indometacin; метиндол) — производное индолуксусной кислоты, высокоэффективное противовоспалительное средство (эффективнее аспирина), которое, однако, обладает значительной токсичностью.

Побочные эффекты индометацина отмечают у 30—50% больных; 20% больных из-за побочных эффектов прекращают лечение. Помимо влияния на желудочно-кишечный тракт (анорексия, тошнота, боли в животе, диарея, изъязвления слизистой оболочки желудка и кишечника, кровотечения), индометацин может вызывать головную боль (25—50%), головокружение, спутанность сознания, дерпессию, психозы, галлюцинации, нарушать клубочковую фильтрацию, вызывать интерстициальный нефрит, оказывать гепатотоксическое действие, вызывать нейтропению, тромбоцитопению, реакции гиперчувствительности (сыпь, крапивницу). Поэтому в качестве противовоспалительного средства индометацин назначают внутрь только в тяжелых случаях, в частности при остеоартрите, анкилозирующем спондилите, подагре. Наружно индометацин применяют в мазях и геле при миозитах, артритах, спондилите; в офтальмологии — в виде глазной суспензии.

Противопоказан индометацин при психических заболеваниях, эпилепсии, паркинсонизме, заболеваниях почек, изъязвлениях желудочно-кишечного тракта, при работе, связанной с повышенным вниманием (операторы машин и др.).

Диклофенак (Diclofenac; вольтарен, ортофен) — производное фенилуксусной кислоты, эффективное противовоспалительное средство, несколько менее токсичное по сравнению с

индометацином. Применяют диклофенак при воспалительных заболеваниях суставов, позвоночника (спондилиты), миозитах, невралгиях, приступах мигрени, альгодисменорее, остром подагрическом артрите, постоперационных и посттравматических болях, почечной или печеночной колике.

Препарат назначают внутрь, ректально (в суппозиториях), а также внутримышечно и внутривенно. При аллергических конъюнктивитах применяют в виде глазных капель. При посттравматическом воспалении мышц, связок, суставов, при артритах, бурситах наружно применяют гель, содержащий диклофенак.

Производные пропионовой кислоты

Ибупрофен (Ibuprofen; бруфен, нурофен) — одно из наименее токсичных НПВС. Действует непродолжительно ($t_{1/2}$ — 2 ч). Экскреция быстрая и полная. Сходен с ацетилсалициловой кислотой по противовоспалительному эффекту. Активнее ацетилсалициловой кислоты по анальгетическому действию. Применяют ибупрофен при головной и зубной боли, высокой температуре у детей, приступах мигрени, невралгиях, миалгиях, артритах, спондилитах, а также при альгодисменорее. Назначают внутрь 3—4 раза в день.

Сходен с ибупрофеном по свойствам и применению **флурбипрофен** (Flurbiprofen).

Напроксен (напросин) назначают 2 раза в день.

Кетопрофен (Ketoprofen; кетонал) назначают внутрь, ректально, внутримышечно, внутривенно капельно при воспалительных заболеваниях суставов, спондилитах, миалгии, невралгии, для уменьшения болей после операций и при костных метастазах опухолей.

Оксикамы

Пироксикам (Piroxicam) и **мелоксикам** (Meloxicam; мовалис) — эффективные противовоспалительные средства длительного действия, назначаются 1 раз в день при ревматоидном артрите, спондилите, острых приступах подагры. Из других оксикамов применяют **лорноксикам** (Lornoxicam; назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно) и **теноксикам** (Tenoxicam).

Побочные эффекты НПВС

Желудочно-кишечный тракт. При применении НПВС возможны тошнота, чувство дискомфорта в области желудка. В связи с угнетением продукции простагландинов E_2 и I_2, которые обладают гастропротекторными свойствами, все НПВС в разной степени нарушают целостность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Примерно у 10% больных, принимающих НПВС, обнаруживают повреждения эпителия желудка — эрозии, язвы (ульцерогенное действие). Особенность этих язв — бессимптомность; язвы случайно обнаруживают при гастроскопии, рентгеноскопии.

Эрозии и язвы сопровождаются кровотечениями, которые усугубляются в связи с антиагрегантными свойствами НПВС; возможна перфорация желудка.

Для уменьшения ульцерогенного действия НПВС их комбинируют с препаратами гастропротекторных простагландинов. Например, в состав препарата Артротек входят диклофенак и мизопростол (аналог простагландина E_1).

Почки. НПВС уменьшают сосудорасширяющее действие простагландинов E_2 и I_2 и поэтому ухудшают фильтрацию в почечных клубочках.

Бронхи. В связи с тем что НПВС ингибируют циклооксигеназу, активируется липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты *(см. рис. 79; с. 365)*, увеличивается образование лейкотриенов C_4, D_4 и E_4, которые повышают тонус бронхов. У больных бронхиальной астмой НПВС могут провоцировать бронхоспазм. Для профилактики бронхоспазма рекомендуют назначать внутрь блокаторы лейкотриеновых рецепторов — **зафирлукаст** (аколат), **монтелукаст** (зингуляр).

Миометрий. При действии НПВС уменьшается образование простагландинов E_2 и F_2, стимулирующих сокращения миометрия и участвующих в возбуждении родовой деятельности. Поэтому НПВС снижают сократительную активность миометрия и могут замедлять наступление родов.

Сперматогенез. Простагландин $F_{2\alpha}$ стимулирует сперматогенез и повышает активность сперматозоидов. Нарушая образование простагландина $F_{2\alpha}$, НПВС могут угнетать сперматогенез.

Из указанных побочных эффектов наибольшее беспокойство у врачей и больных вызывает ульцерогенное действие НПВС. Особенно выражено ульцерогенное действие при ингибировании ЦОГ-1. Индометацин и ацетилсалициловая кислота ингибируют ЦОГ-1 в большей степени, чем ЦОГ-2 и оказывают выраженное ульцерогенное действие. Ибупрофен, который в равной степени ингибирует оба изоэнзима, в этом отношении менее опасен.

В связи с этим были созданы НПВС, которые преимущественно угнетают ЦОГ-2, в частности целекоксиб. Ульцерогенное действие целекоксиба существенно меньше по сравнению с неизбирательными ингибиторами циклооксигеназы.

Целекоксиб (Celecoxib; целебрекс) назначают внутрь 1—2 раза в день при ревматоидном артрите и остеоартрите, а также при зубной боли, миалгии, болях после операций, при альгодисменорее. Целекоксиб снижает образование простагландина I_2, но (в отличие от неизбирательных НПВС) не влияет на уровень тромбоксана A_2 (в тромбоцитах нет ЦОГ-2). В связи с этим препарат не только не уменьшает агрегации тромбоцитов, но может ей способствовать. При применении целекоксиба повышается вероятность тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта (аналогичный препарат рофекоксиб изъят из употребления).

40.2. Препараты 5-аминосалициловой кислоты

5-Аминосалициловая кислота ингибирует циклооксигеназный и 5-липоксигеназный пути превращения арахидоновой кислоты и, соответственно, нарушает синтез простагландинов и лейкотриенов.

Кроме того, при действии 5-аминосалициловой кислоты снижается продукция интерлейкина-1 и иммуноглобулинов, уменьшается образование свободных кислородных радикалов, снижается миграция нейтрофилов. В связи с этим 5-аминосалициловая кислота обладает не только противовоспалительным, но и иммуносупрессорным свойствм.

Впервые 5-аминосалициловую кислоту стали применять в составе сульфасалазина в соединении с сульфаниламидным препаратом сульфапиридином (противобактериальное средство)

для лечения неспецифического язвенного колита, который ранее считали инфекционным заболеванием. Предполагали, что при язвенном колите после расщепления сульфасалазина сульфапиридин будет оказывать противобактериальное действие, а 5-аминосалициловая кислота — противовоспалительное действие.

Сульфасалазин (Sulfasalazine) — соединение сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты. При назначении внутрь в тонком кишечнике всасывается умеренно (20—30%), а в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры кишечника расщепляется с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина. Сульфасалазин назначают внутрь при неспецифическом язвенном колите, а также при ревматоидном артрите. После того как было установлено, что неспецифический язвенный колит не инфекционное, а воспалительное аутоиммунное заболевание, при этом заболевании 5-аминосалициловую кислоту стали применять отдельно в качестве противовоспалительного и иммуносупрессорного средства.

Месалазин (Mesalazine; месаламин, салофальк) — препарат 5-аминосалициловой кислоты в виде таблеток, которые высвобождают 5-аминосалициловую кислоту только в толстом кишечнике. Кроме того, месалазин применяют в ректальных суппозиториях и суспензии для ректального введения.

Олсалазин (Olsalazine) — соединение двух молекул 5-аминосалициловой кислоты, которое расщепляется в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры кишечника. Назначают внутрь при неспецифическом язвенном колите.

40.3. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды — высокоэффективные противовоспалительные средства. Механизм их противовоспалительного действия связан со стимуляцией экспрессии гена, ответственного за образование липокортина-1, который снижает активность фосфолипазы A_2. При этом нарушается образование простагландинов E_2 и I_2, лейкотриенов и ФАТ.

Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают образование гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Глюкокортикоиды угнетают экспрессию молекул адгезии и затрудняют проникновение моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, а также снижают способность макрофагов и нейтрофилов выделять лизосомальные ферменты и токсические кислородные радикалы.

Глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток, выделению гистамина и других медиаторов воспаления.

Глюкокортикоиды обладают также иммуносупрессорными свойствами *(с. 388)*. Поэтому их особенно часто применяют при воспалительных аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, экземе и др.).

Для системного действия используют **преднизолон** (Prednisolone), **дексаметазон** (Dexametasone), **триамцинолон** (Triacinolone).

При бронхиальной астме ингаляционно применяют препараты глюкокортикоидов, которые относительно мало всасываются в легких и в основном оказывают местное противовоспалительное действие - **беклометазон** (Beclometasone), **будезонид** (Budesonid), **флутиказон** (Fluticasone).

При экземах используют в мазях глюкокортикоиды, которые плохо всасываются через кожу - **флуоцинолон** (Fluocinolon), **флуметазон** (Flumetasone) в составе мазей, соответственно, Синалар, Локакортен.

Глюкокортикоиды оказывают выраженное побочное действие. Основные побочные эффекты:

- ульцерогенное действие на слизистую оболочку желудка и кишечника;
- остеопороз;
- снижение сопротивляемости к инфекциям (о других побочных эффектах *см. 344*).

40.4. Противоревматоидные средства, модифицирующие заболевание (медленнодействующие противоревматоидные средства; базисные средства)

Ревматоидный артрит — распространенное заболевание; в индустриальных странах его диагносцируют у 0,5—1,5% жителей. Заболевание проявляется полиартритом (поражение суставов рук, стоп, коленей), развивается в течение ряда лет и приводит к остеоартрозу, при котором поражается не только хрящевая, но и костная ткань суставов.

При ревматоидном артрите в полости сустава происходит разрастание синовиальной ткани, клетки которой выделяют матриксные металлопротеиназы (коллагеназы, стромелизины, желатиназы), разрушающие хрящевую и костную ткань.

Ревматоидный артрит — аутоиммунное заболевание. Считают, что вследствие инфекционных заболеваний возможно повреждение IgG и образование аутоиммунных IgM на поврежденные IgG (IgM считают специфическим «маркером» заболевания и обозначают как «ревматоидный фактор»). При этом активируются ThCD4+, образуются Th1, которые посредством интерферона-γ активируют макрофаги, выделяющие активные провоспалительные цитокины — интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α; Tumor Necrosis Factor alfa). При ревматоидном артрите содержание IL-1 и TNF-α в синовиальной ткани суставов повышено.

IL-1 продуцируется в основном макрофагами, действует на специфические для него рецепторы и способствует воспалительной реакции и разрушению хрящевой и костной ткани. IL-1 стимулирует экспрессию молекул адгезии в эндотелии сосудов и таким образом способствует инфильтрации синовиальной ткани лейкоцитами; стимулирует экспрессию генов синтеза провоспалительных простагландинов и матричных металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизины); стимулирует пролиферацию прекурзоров остеокластов и активность зрелых остеокластов и таким образом способствует резорбции костной ткани.

TNF-α выделяется макрофагами и способствует развитию ревматоидного артрита:

- стимулирует экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов в эндотелии сосудов, что способствует диапедезу (проникновению) лейкоцитов из крови в окружающие ткани;
- способствует секреции IL-1 макрофагами;
- вместе с IL-1 стимулирует синтез фибробластами и хондроцитами металлопротеиназ, которые вызывают деградацию хрящевой ткани суставов;
- ингибирует синтез протеогликана в хрящевой ткани.

При ревматоидном артрите глюкокортикоиды и НПВС улучшают качество жизни больных (уменьшают боли, отек суставов), но не замедляют развитие заболевания. НПВС при система-

тическом применении даже ускоряют развитие ревматоидного артрита (угнетают продукцию простагландинов E и I_2, которые снижают образование IL-1).

Первыми лекарственными средствами, которые замедляли развитие ревматоидного артрита, были препараты золота, которые стали применять при ревматоидном артрите примерно с 1920 г. Далее способность вызывать ремиссию при ревматоидном артрите была обнаружена у D-пеницилламина и противомалярийных средств — хлорохина и гидроксихлорохина. Все эти препараты стали называть противоревматоидными средствами, модифицирующими (контролирующими) заболевание.

Так как терапевтический эффект этих противоревматоидных средств при системном их назначении проявляется не сразу (например, соединения золота начинают действовать через 3—6 мес.), эти препараты стали называть медленнодействующими противоревматоидными средствами. Отечественные клиницисты называют их базисными средствами.

У тех больных, которые проходят полный курс лечения указанными препаратами, наступает обычно значительное улучшение их состояния. Однако эти противоревматоидные средства вызывают серьезные побочные эффекты, в связи с чем примерно 1/3 больных преждевременно прекращают лечение.

В настоящее время указанные препараты в значительной степени вытеснены другими противоревматоидными средствами, модифицирующими заболевание.

По данным доказательной медицины, наилучшими противоревматоидными средствами считают метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин.

Препараты второго ряда — ауранофин, лефлуномид, микофенолата мофетил, инфликсимаб, этанерцепт.

Эффективны, но вызывают выраженные побочные эффекты препараты золота для парентерального введения, D-пеницилламин, азатиоприн, циклофосфамид.

Метотрексат (Methotrexate) — цитостатик из группы антиметаболитов. Ингибирует дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушает обмен фолиевой кислоты и, соответственно, образование пуриновых оснований и синтез ДНК. Метотрексат снижает пролиферацию и активность Т-лимфоцитов, активность макрофагов, высвобождение IL-1 и TNF-α. При применении метотрексата уменьшается уровень IgM в сыворотке крови. Применяют метотрексат в качестве противоопухолевого *(с. 479)* и иммуносупрессорного средства.

В малых дозах метотрексат оказывает противовоспалительное действие. Противовоспалительный эффект не связан с цитотоксическим действием метотрексата и объясняется высвобождением в очаге воспаления аденозина (эндогенный противовоспалительный агент; снижает адгезию нейтрофилов, уменьшает продукцию нейтрофилами супероксидного аниона и других токсических O_2-радикалов).

При ревматоидном артрите метотрексат назначают внутрь (возможно внутримышечное и внутривенное введение). Противоревматоидное действие препарата начинается примерно через 1 мес. и достигает максимума через 4 мес. Препарат сравнительно хорошо переносится; около 50% больных ревматоидным артритом применяют метотрексат в течение 5 лет.

Побочные эффекты метотрексата:

- тошнота, рвота, диарея;
- стоматит;
- сыпи;
- гепатотоксическое действие;

- возможно угнетение костного мозга;
- интерстициальный фиброз легких.

Для профилактики побочных эффектов при применении метотрексата назначают препараты фолиевой кислоты.

Сульфасалазин (Sulfasalazine) — комбинированный препарат сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты, обладающей противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами *(с. 369)*. Назначают сульфасалазин внутрь; около 20—30% всасывается в тонком кишечнике. Противоревматоидное действие проявляется примерно через 2 мес.

Побочные эффекты сульфасалазина:

- тошнота, рвота;
- лейкопения;
- гепатотоксическое действие;
- кожные сыпи.

Гидроксихлорохин (Hydroxychloroquine; плаквенил) и **хлорохин** (Chloroquine; хингамин) — противомалярийные средства из группы 4-аминохинолинов. Помимо противопротозойного действия эти препараты оказывают противовоспалительное и иммуносупрессорное действие при лечении ревматоидного артрита. Механизм действия недостаточно ясен. Считают, что эти соединения как слабые основания проникают в макрофаги и нейтрофилы, повышают pH цитоплазмы и в связи с этим снижают способность макрофагов и нейтрофилов высвобождать токсические O_2-радикалы и лизосомальные ферменты, уменьшают способность макрофагов обрабатывать и презентировать антиген и высвобождать IL-1 и TNF-α.

У больных ревматоидным артритом при систематическом назначении внутрь гидроксихлорохин и хлорохин начинают оказывать терапевтическое действие примерно через 1—2 мес. Указанные препараты применяют также при коллагенозах, в частности при системной красной волчанке.

По сравнению с препаратами золота и D-пеницилламином, гидроксихлорохин и хлорохин менее эффективны, но и менее токсичны. В то же время при их применении возможны:

- тошнота;
- ретинопатия (снижение остроты зрения);
- нарушение аккомодации;
- отложение пигмента в роговице, помутнение роговицы;
- фотосенсибилизация кожи, сыпи, кожный зуд;
- поседение;
- миопатии;
- ототоксическое действие;
- протеинурия.

Гидроксихлорохин в меньшей степени, чем хлорохин, оказывает влияние на зрение и отложение пигмента в роговице.

Лефлуномид (Ltflunomide) — производное изоксазола; синтезирован в качестве противоревматоидного средства. Ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу, необходимую для синтеза уридинмонофосфата, и таким образом нарушает синтез пиримидиновых нуклеотидов и, соответственно, синтез ДНК. Препарат нарушает активацию ThCD4+, снижает синтез TNF-α, продукцию антител. Кроме того, лефлуномид уменьшает активность ЦОГ-2, экспрессию молекул

адгезии. В связи с этим лефлуномид оказывает антипролиферативное, иммуносупрессорное и противовоспалительное действие.

Назначают лефлуномид внутрь. Терапевтический эффект начинается через месяц и увеличивается в течение 4—5 месяцев. Через 6—12 месяцев лечения ремиссия заболевания наступает у 15—25% больных.

Побочные эффекты лефлуномида:
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- кожные высыпания;
- алопеция.

Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil) — пролекарство с достаточно высокой биодоступностью. Назначается внутрь и в организме превращается в мофетиловую кислоту — ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, необходимой для синтеза гуанозина. Так как лимфоциты особенно зависят от синтеза пуринов de novo, микофенолата мофетил действует избирательно на Т- и В-лимфоциты.

Применяют микофенолата мофетил при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, для профилактики отторжения трансплантата (возможно внутривенное введение) при трансплантации сердца, почек, печени.

Инфликсимаб (Infliximab; ремикейд) — препарат химерных мышино-человеческих моноклональных антител по отношению к TNF-α . Помимо ревматоидного артрита, препарат применяют при системной красной волчанке, болезни Бехтерева (анкилозирующий спондилит), болезни Крона. Вводят внутривенно. При ревматоидном артрите инфликсимаб обычно комбинируют с метотрексатом.

Адалимумаб (Adalimumab) — препарат человеческих моноклональных антител по отношению к TNF-α. Вводят под кожу при ревматоидном артрите. Улучшение состояния больных отмечают через 2 недели.

Этанерцепт (Etanercept) — комплексный препарат рекомбинантных фрагментов растворимых рецепторов TNF-α (снижают активность TNF-α) в соединении с Fc доменом IgG человека. Этанерцепт блокирует рецепторы TNF-α и таким образом препятствует действию TNF-α . Препарат вводят под кожу 2 раза в неделю. Через 3 мес. отмечают существенное улучшение состояния больных ревматоидным артритом. При прекращении лечения заболевание обостряется.

При применении препаратов, нарушающих действие TNF-α , снижается устойчивость к инфекционным заболеваниям (возможны кокковые, пневмоцистные, грибковые инфекции).

Анакинра (Anakinra) — рекомбинантный препарат несколько модифицированного IL-1ra (естественный блокатор рецепторов IL-1). Анакинра блокирует провоспалительное действие IL-1. При ревматоидном артрите ежедневные подкожные инъекции препарата через 4—6 недель вызывают значительное улучшение состояния больного. Не отмечено повышения риска инфекционных заболеваний.

Натрия ауротиомалат (Sodium aurothiomalate) и **ауранофин** (Auranofin) — водорастворимые соли золота, которые при ревматоидном артрите оказывают выраженный терапевтический эффект у 30—60% больных. Малоэффективны при артритах другой этиологии. Натрия ауротиомалат вводят внутримышечно, вначале ежедневно, затем каждую неделю, позже — каждый месяц. Ауранофин назначают внутрь. Существенное улучшение наступает через 4—6 мес.

Препараты золота депонируются в синовиальной ткани суставов и захватываются макрофагами. При этом снижается способнось макрофагов обрабатывать и презентировать антиген, уменьшается высвобождение IL-1 и TNF-α. При применении препаратов золота снижается уровень ревматоидного фактора (IgM).

Препараты золота оказывают выраженное побочное действие примерно у 30% больных; многие больные вынуждены прекращать лечение. Характерно поражение мембран клеток слизистых оболочек — язвенный стоматит, трахеит, бронхит, гастрит, колит, вагинит. Также возможны нарушения функции почек (протеинурия), гепатотоксическое действие, нейропатии, энцефалопатия, нарушения кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения).

D-Пеницилламин (D-Penicillamine; купренил) — диметилцистеин (один из продуктов гидролиза пенициллина).

$$H_3C - \underset{\displaystyle SH}{\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}} - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - COOH$$

Образует хелатные соединения с Cu, Hg, Pb, Zn. В связи со способностью связывать Cu применяется при болезни Вильсона—Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия; связана с нарушением утилизации Cu). Применяется также в качестве антидота при отравлениях соединениями Hg, Pb.

У больных ревматоидным артритом D-пеницилламин при систематическом назначении внутрь оказывает выраженный терапевтический эффект через 2—3 мес. лечения. Механизм действия неясен. Возможно, что в связи с хелатированием Zn, Cu D-пеницилламин может снижать активность матриксных металлопротеиназ.

Из-за побочных эффектов D-пеницилламина примерно 40% больных преждевременно прекращают лечение. Препарат вызывает:

- тошноту, рвоту, диарею;
- потерю вкуса соленого и сладкого;
- язвы рта;
- алопецию;
- дерматиты;
- нарушения функции почек (протеинурия);
- угнетение костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения);
- возможны пневмонии и фиброз легких.

Азатиоприн (Azathioprine) — цитостатик из группы антиметаболитов. В организме превращается в 6-меркаптопурин, который нарушает обмен пуринов и таким образом препятствует синтезу ДНК. Препарат применяют в качестве иммуносупрессора при трансплантации тканей и органов, а также при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях. При ревматоидном артрите терапевтический эффект азатиоприна проявляется через 2—3 месяца систематического назначения.

Побочные эффекты азатиоприна:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- снижение сопротивляемости к инфекциям;

- диспепсия;
- нарушения функции печени;
- кожные высыпания.

Из других иммуносупрессоров при ревматоидном артрите применяют **циклоспорин** *(с. 388)*, **циклофосфамид** *(с. 386)*.

При ревматоидном артрите применяют также средства, замедляющие деструкцию хрящевой ткани и способствующие ее восстановленю, в частности хондроитина сульфат, глюкозамин.

Хондроитина сульфат (Chondroitine sulfate) – высокомолекулярный мукополисахарид. Снижает дегенеративные процессы в хрящевой ткани суставов (ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань). Стимулирует процессы регенерации, биосинтез глюкозаминогликанов и продукцию внутрисуставной жидкости. Применяют хондроитина сульфат внутрь или внутримышечно при артропатиях, остеоартрозах, межпозвоночном остеоартрозе. Наружно применяют в виде мази.

Глюкозамин (Glucosamine) стимулирует регенерацию хрящевой ткани, синтез аминогликанов, нормализует продукцию внутрисуставной жидкости. Оказывает противовоспалительное действие, уменьшает болезненность в суставах. Назначают глюкозамин внутрь при остеоартрозе коленного или тазобедренного сустава, остеохондрозе позвоночника.

40.5. Разные противовоспалительные средства

При различных воспалительных заболеваниях применяют препараты кальция. Их противовоспалительное действие связано со снижением проницаемости стенок сосудов. Препараты кальция способствуют свертыванию крови.

Кальция хлорид (Calcium chloride) назначают при воспалительных и аллергических заболеваниях, аллергических реакциях на лекарственные препараты, гипокальциемии.

В качестве кровоостанавливающего средства кальция хлорид применяют при носовых, легочных, желудочно-кишечных, маточных кровотечениях.

Кальция хлорид используют в качестве антагониста при отравлениях солями магния.

Препарат назначают внутрь (10–15 мл 10% раствора) или вводят внутривенно (5 мл 10% раствора). Кальция хлорид обладает горьким вкусом и раздражающими свойствами. При внутривенном введении вызывает ощущение жара.

Нельзя вводить растворы кальция хлорида под кожу или внутримышечно (возможен некроз ткани в месте введения).

Кальция глюконат (Calcium gluconate) снижает проницаемость сосудов, обладает противовоспалительным и противоотечным свойствами. Назначают внутрь, внутримышечно (в отличие от кальция хлорида) или внутривенно при воспалительных и аллергических заболеваниях, при кровотечениях, гипокальциемии при отравлении солями магния (ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} – антагонисты).

Кальция лактат (Calcium lactate) назначают внутрь в таблетках, растворе.

Диметилсульфоксид (Dimethylsulfoxide) легко проникает через биологические барьеры. Обладает противовоспалительным, болеутоляющим и антибактериальным свойствами. В виде 10% раствора применяют местно при пародонтите, пульпите, а также при артритах.

Фенспирид (Fenspiride; эреспал) обладает противовоспалительным и спазмолитическим (папавериноподобным) свойствами. Блокирует гистаминовые H_1-рецепторы, снижает продукцию TNF-α и метаболитов арахидоновой кислоты. Назначают внутрь при ринитах, фарингитах, ларингитах, отитах, синуситах, трахеобронхитах и бронхиальной астме.

Растительные противовоспалительные средства

В качестве противовоспалительных средств применяют растительные вяжущие средства *(с. 56)* — препараты листьев шалфея, коры дуба, цветков ромашки, травы зверобоя, плодов черники. Эти препараты применяют местно при воспалении слизистых оболочек.

Шалфея листья (folia Salviae officinalis) содержат дубильные вещества и эфирное масло. Настой листьев шалфея оказывает вяжущее и противовоспалительное действие. Применяют как местное противовоспалительное средство в виде настоя для полоскания рта, горла.

Дуба кора (cortex Quercus) содержит дубильные вещества. Отвар коры дуба применяют при воспалительных заболеваниях полости рта (для полосканий), при лечении ожогов (местно).

Ромашки цветки (Marticaria flowers; flowers Chamomillae recutitatae) содержат эфирные масла, флавоноиды, гликозиды, гидроксикумарины, камазулен (антиоксидантное действие), азулен (вяжущее действие), апигенин (спазмолитическое действие). Настой цветков ромашки оказывает вяжущее, привовоспалительное, противомикробное, спазмолитическое, антиоксидантное и дезодорирующее действие. В виде полосканий настой применяют при фарингитах, тонзиллитах, стоматитах, гингивитах. Внутрь назначают при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах кишечника, энтероколитах, метеоризме, диарее; ректально — при спастических колитах, геморрое; наружно — при дерматитах, трофических язвах.

Ромазулан (Romasulan) — жидкость, содержащая экстракт ромашки аптечной. Назначают ромазулан внутрь (0,5 чайной ложки на 200 мл воды) при гастритах, дуоденитах, колитах, а также в качестве полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта, для спринцеваний при вагинитах (0,5 столовой ложки на 1 л воды).

Зверобоя трава (herba Hyperici) содержит флавоноиды, азулен, эфирное масло. Препараты травы зверобоя обладают вяжущими и противовоспалительными свойствами. Применяют настойку зверобоя для смазывания десен и полоскания рта (30—40 капель на 1/2 стакана воды) при гингивитах, стоматитах. Отвар травы зверобоя назначают внутрь при колитах.

Кроме того, в качестве противовоспалительных средств применяют препараты листьев эвкалипта, подорожника, цветков календулы, травы череды, чистотела, сок каланхое.

Эвкалипта листья (folia Eucalipti viminalis) содержат 0,8—1% эфирного масла, дубильные вещества. Действующие начала листьев эвкалипта (цинеол, миртенол, пинены и др.) стимулируют рецепторы слизистых оболочек, обладают противовоспалительной и антисептической активностью.

При назначении внутрь препараты листьев эвкалипта оказывают отхаркивающее, муколитическое, бронхолитическое действие. Настой, отвар или эвкалиптовое масло (oleum Eucalipti) назначают для полосканий и ингаляций (эвкалиптовое масло) при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Настой листьев эвкалипта применяют в качестве горечи. Местно препараты эвкалипта применяют для лечения ран (примочки, промывания), при воспалительных заболеваниях женских половых органов.

Подорожника большого листья (folia Plantaginis major) содержат полисахариды, гликозид ринантин, каротин, витамин С, дубильные вещества. Настой и сок подорожника большого при назначении внутрь оказывают противовоспалительное, а также муколитическое и отхаркивающее действие; действуют как горечи (стимулируют аппетит и повышают секрецию желудочного сока). Стимулируют регенеративные процессы (оказывают ранозаживляющее действие).

Применяют препараты подорожника при хронических гастритах со сниженной секрецией желудочного сока, при энтероколитах, бронхитах, ринитах, тонзиллитах. Наружно используют в виде промываний, повязок, примочек при дерматитах, порезах, ранах, трофических язвах, ожогах.

Календулы цветки (flores Calendulae officinalis; ноготки) содержат вещества, которые снижают проницаемость капилляров, оказывают противовоспалительное действие. Настой цветков календулы применяют местно при поверхностных ожогах, небольших ранах, порезах, фарингитах, ангинах, гингивитах, пародонтозе. В виде мази применяют как противовоспалительное, антибактериальное и стимулирующее грануляцию средство для заживления ран, ожогов. Внутрь экстракт в таблетках назначают при хронических гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холециститах, холангитах.

Череды трава (herba Bidentis) содержит эфирное масло, дубильные вещества, полифенолы, аскорбиновую кислоту, флавоноиды, микроэлементы. Настой травы череды оказывает вяжущее, противовоспалительное и антисептическое действие. Разведенный настой используют в детской практике для ванн при экссудативных диатезах. Настой травы череды назначают также внутрь как мочегонное средство.

Чистотела большого трава (herba Helidonii majus) содержит алкалоиды, эфирное масло, которые оказывают противовоспалительное, спазмолитическое и желчегонное действие. Наружно настой травы чистотела применяют при экземах, плохо заживающих ранах. Внутрь назначают при заболеваниях печени, желчного пузыря, при подагре.

Алоэ сок (Succus Aloes) содержит антрагликозид алоин, производные антрахинона, эмодин и хризофановую кислоту (в связи с этим оказывает слабительное действие). Обладает противовоспалительным и антисептическим свойствами. Стимулирует процессы регенерации. Содержит полисахариды в сочетании с микроэлементами (цинк, медь, селен) и оказывает иммуностимулирующее действие. Действует как горечь, стимулирует секрецию пищеварительных желез, оказывает желчегонное действие.

Применяют сок алоэ внутрь при воспалительных заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся констипацией, при заболеваниях дыхательных путей.

Местно сок алоэ и **линимент алоэ** (Linimentum Aloes) применяют в качестве противовоспалительного и регенирирующего средства при лечении ран, дерматитах, при экземах, ожогах, поражениях кожи после лучевой терапии.

Каланхое сок (Succus Kalanchoes) применяют в качестве противовоспалительного и стимулирующего регенерацию средства местно при стоматитах, гингивитах, пародонтитах, а также при ожогах, незаживающих ранах, трофических язвах, трещинах сосков у кормящих матерей. Препарат аппликируют на пораженные участки.

40.6. Противоподагрические средства

При подагре нарушается обмен пуринов, снижается растворимость мочевой кислоты; кристаллы мочевой кислоты депонируются в фиброзной ткани суставов и синовиальной ткани (более кислая, по сравнению с плазмой крови среда, синовиальной жидкости способствует образованию кристаллов мочевой кислоты).

Нейтрофилы фагоцитируют кристаллы мочевой кислоты и выделяют гликопротеин, вызывающий воспаление суставов.

Острые приступы подагры сопровождаются сильными болями в области суставов.

Противоподагрические средства делят на:

1) средства, применяемые при остром приступе подагры;
2) средства, применяемые для профилактики приступов подагры.

При остром приступе подагры применяют:

1) колхицин;
2) нестероидные противовоспалительные средства;
3) глюкокортикоиды.

Колхицин (Colchicine) — специфический противоподагрический препарат (не эффективен при других формах воспаления). Связывается с внутриклеточным белком тубулином в нейтрофилах, нарушает образование и функции микротрубок. Снижает:

- подвижность и адгезию нейтрофилов и в связи с этим — миграцию нейтрофилов в область отложений мочевой кислоты;
- высвобождение нейтрофилами провоспалительного гликопротеина при фагоцитозе кристаллов мочевой кислоты.

При остром приступе подагры колхицин назначают внутрь каждый час до купирования приступа. Обычно через 12—24 ч значительно уменьшается воспаление и боль. Колхицин можно назначать и для профилактики приступов подагры. При артритах другой этиологии колхицин не проявляет анальгетических свойств. В тяжелых случаях возможно внутривенное введение колхицина, однако при этом увеличивается выраженность его побочного действия.

Побочные эффекты колхицина:

- тошнота, рвота, диарея;
- лейкопения;
- нарушения функции печени, почек.

В высоких дозах колхицин может вызывать:

- почечную недостаточность;
- внутрисосудистую гиперкоагуляцию;
- некроз ткани печени;
- гипокальциемию;
- сердечную недостаточность;
- судороги.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), используемые для уменьшения болей при острых приступах подагры (индометацин, диклофенак, ибупрофен), оказывают неспецифическое противовоспалительное и анальгетическое действие.

Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон) вводят внутрь суставов, а при множественном поражении суставов назначают внутрь или внутримышечно в расчете на системное действие.

Для профилактики приступов подагры применяют аллопуринол.

Аллопуринол (Allopurinol) — структурный аналог ксантина. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, которая способствует окислению гипоксантина в ксантин и окислению ксантина в мочевую кислоту. При ингибировании ксантиноксидазы аллопуринолом уровень мочевой кислоты в крови снижается. Уровни гипоксантина и ксантина повышаются, однако эти соединения хорошо растворимы, не образуют кристаллы и выводятся почками.

Применяют аллопуринол при хронической подагре, связанной с усиленной деградацией пуринов. Аллопуринол может быть полезен при нефролитиазе. Аллопуринол нельзя применять в остром периоде заболевания, так как он может вызывать еще большее обострение подагры.

В связи с ингибированием ксантиноксидазы аллопуринол замедляет инактивацию 6-меркаптопурина и азатиоприна и способствует проявлению их токсического действия. При совместном применении с аллопуринолом дозы 6-меркаптопурина или азатиоприна уменьшают на 75%.

II.13. Противоаллергические средства

Глава 41. Противоаллергические средства

При действии на организм чужеродных веществ — антигенов — активируется система гуморального иммунитета и образуются антитела класса Е, которые фиксируются на тучных клетках.

При повторном поступлении в организм антиген взаимодействует с антителами на поверхности тучных клеток. Это ведет к дегрануляции тучных клеток, выделению из них медиаторов аллергии (гистамин и др.) и развитию аллергических реакций.

По тяжести течения аллергические реакции делят на:

- легкие — крапивница, зуд, сенная лихорадка;
- средней тяжести — ангионевротический отек, сывороточная болезнь;
- тяжелые — анафилактический шок.

В качестве противоаллергических средств используют:

1) антигистаминные средства, блокирующие H_1-рецепторы;
2) средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток;
3) глюкокортикоиды;
4) симптоматические средства.

41.1. Антигистаминные средства, блокирующие H_1-рецепторы

Гистамин — биогенное вещество, которое принимает участие в развитии аллергии, воспаления; стимулирует секрецию HCl.

Гистамин расширяет кровеносные сосуды, повышает их проницаемость, снижает артериальное давление, повышает тонус бронхов. Эти эффекты связаны в основном с возбуждением гистаминовых H_1-рецепторов.

Лекарственные средства, блокирующие H_1-рецепторы, применяют при аллергических реакциях — крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, рините, ангионевротическом отеке (отек Квинке). Блокаторы H_1-рецепторов, проникающие в ЦНС, оказывают седативное и противорвотное действие.

Блокаторы H_1-рецепторов I поколения (дифенгидрамин, клемастин, прометазин, гидроксизин, хлоропирамин, диметинден, хифенадин, мексвитазин, мебгидролин, азеластин, меклозин) — эффективные противоаллергические средства. Почти все эти соединения хорошо проникают в ЦНС и оказывают седативное и противорвотное действие. Некоторые из этих препаратов (например, дифенгидрамин) применяются в качестве седативных, снотворных, противорвотных средств.

При использовании этих препаратов в качестве противоаллергических средств их седативное действие оказывается нежелательным (могут вызывать вялость, нарушать координацию,

способность концентрировать внимание). Исключение составляет мебгидролин, который не оказывает существенного центрального действия.

Кроме того, многие блокаторы H_1-рецепторов I поколения блокируют также М-холинорецепторы и могут вызывать сухость слизистой оболочки рта, носа, глотки, бронхов, задержку мочеиспускания.

Блокаторы H_1-рецепторов II поколения (лоратадин, дезлоратадин, акривастин, эбастин; метаболиты гидроксизина — цетиризин, левокабастин; метаболит терфенадина — фексофенадин) практически не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому не оказывают существенного влияния на ЦНС. Эти препараты лишены М-холиноблокирующих свойств. По сравнению с препаратами I поколения, действуют более продолжительно (до 24 ч).

В то же время ряд препаратов II поколения при биотрансформации в печени образует токсические метаболиты, которые обладают кардиотоксическими свойствами (вызывают желудочковую тахикардию, удлинение интервала Q—T). Накопление токсических метаболитов наиболее вероятно при заболеваниях печени, при недостаточности микросомальных ферментов печени. В связи с этим некоторые антигистаминные средства этой группы (терфенадин, астемизол для системного применения) изъяты из медицинской практики.

Блокаторы H_1-рецепторов I поколения

Дифенгидрамин (Diphenhydramine; димедрол) блокирует центральные и периферические H_1-рецепторы; эффективно ослабляет аллергические реакции. Обладает М-холиноблокирующими свойствами. Действует 4—6 ч. В качестве противоаллергического средства дифенгидрамин назначают чаще всего внутрь 1—3 раза в день. Возможно внутримышечное или внутривенное капельное введение препарата. Под кожу дифенгидрамин не вводят в связи с раздражающим действием. При аллергическом конъюнктивите дифенгидрамин применяют в виде глазных капель, при аллергическом рините — интраназально.

В связи с блокадой центральных H_1-рецепторов дифенгидрамин оказывает седативное, снотворное действие, снижает возбудимость центральных звеньев вестибулярного аппарата. Препарат применяют в качестве снотворного средства, а также в качестве противорвотного средства для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезнь).

Побочные эффекты дифенгидрамина:

- кратковременное онемение слизистой оболочки рта;
- сухость во рту;
- сонливость;
- слабость;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия.

Клемастин (Clemastine; тавегил) отличается от дифенгидрамина более продолжительным действием (12 ч). Назначают внутрь 2 раза в сутки. Обладает седативным свойством, может вызывать сонливость. Применяют при аллергических реакциях — контактном дерматите, экземах, кожном зуде, крапивнице, вазомоторном рините, ринофарингите.

Прометазин (Promethazine; дипразин, пипольфен) — производное фенотиазина (близок по свойствам к хлорпромазину; *с. 160*). Высокоэффективное противоаллергическое средство. Ока-

зывает также седативное, противорвотное действие; потенцирует действие средств для наркоза, снотворных и анальгетических веществ. Как и другие фенотиазины, обладает М-холиноблокирующим и α-адреноблокирующим свойствами. При парентеральном введении действует 4–6 ч, при назначении внутрь – до 12 ч.

Применяют прометазин при аллергических заболеваниях (крапивница, сенная лихорадка, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, контактный дерматит, нейродермит, экзема), а также при аллергических реакциях на лекарственные вещества.

Прометазин используют как успокаивающее средство при неврозах, беспокойстве, при подготовке к хирургическим операциям. В качестве противорвотного средства прометазин применяют при нарушениях вестибулярного аппарата, для предупреждения и купирования рвоты в послеоперационном периоде. Назначают прометазин внутрь 1–2 раза в день, а также внутримышечно или внутривенно (под кожу препарат не вводят из-за раздражающего действия).

Побочные эффекты прометазина:

- онемение слизистой оболочки рта;
- сухость во рту;
- сонливость;
- артериальная гипотензия;
- отостатическая гипотензия;
- головокружение;
- констипация;
- при внутримышечном введении возможны инфильтраты.

Гидроксизин (Hydroxyzine; атаракс) – блокатор H_1-рецепторов с выраженным седативным и анксиолитическим действием. Назначают гидроксизин внутрь 4 раза в день при крапивнице, а также при тревоге, возбуждении, внутреннем напряжении.

Хлоропирамин (Chloropyramine; супрастин) помимо противоаллергических свойств обладает М-холиноблокирующим, спазмолитическим свойствами. Оказывает умеренное седативное действие, может вызывать вялость, сонливость, расстройство координации, сухость во рту. Назначают хлоропирамин внутрь и внутримышечно. Длительность действия – 4–6 ч.

Диметинден (Dimetinden; фенистил) – блокирует H_1-рецепторы. Оказывает противоаллергическое, антибрадикининовое, слабое седативное и М-холиноблокирующее действие. Назначают диметинден внутрь, а также наружно в виде геля при крапивнице, дерматозах, аллергических реакциях на укусы насекомых.

Хифенадин (Quifenadine; фенкарол) плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому оказывает лишь слабое седативное действие. Назначают хифенадин внутрь при сенной лихорадке, поллинозах, аллергическом рините, экземе, нейродермите, кожном зуде.

Меквитазин (Mequitazine; прималан) блокирует H_1-рецепторы и препятствует высвобождению биологически активных веществ из тучных клеток. Назначают меквитазин внутрь при аллергическом конъюнктивите, рините, крапивнице. Вызывает сухость во рту.

Мебгидролин (Mebhydrolin; диазолин) – производное этилендиамина. Мало влияет на ЦНС (не вызывает выраженного седативного или снотворного действия). Обладает М-холиноблокирующим свойством (вызывает сухость во рту и др.). Действует в течение 24–48 ч.

Азеластин (Azelastine; аллергодил) применяют в виде глазных капель при аллергическом конъюнктивите и в виде назального спрея при аллергическом рините.

Меклозин (Meclozine) – блокатор H_1-рецепторов. Оказывает слабое холиноблокирующее действие. Длительность действия – 24 ч. Назначают внутрь 1 раз в сутки при аллергических реакциях, тошноте, рвоте, вестибулярных расстройствах.

Блокаторы H_1-рецепторов II поколения

Антигистаминные средства II поколения — лоратадин, дезлоартадин, акривастин, фексофенадин, эбастин, цетиризин - в отличие от антигистаминных средств I поколения, практически не угнетают ЦНС, не блокируют М-холинорецепторы и отличаются более продолжительным (до 24 ч) противоаллергическим действием.

Лоратадин (Loratadine; кларитин) назначают внутрь 1 раз в сутки при аллергическом конъюнктивите, рините, крапивнице, отеке Квинке. Седативное действие незначительное.

Дезлоратадин (Desloratadine; эриус) — активный метаболит лоратадина. Не влияет на ЦНС. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Акривастин (Acrivastine) плохо проникает в ЦНС, не оказывает холиноблокирующего действия. Назначают акривастин внутрь 3 раза в сутки при ринитах (в частности, при поллинозах), кожных аллергических заболеваниях. Действие развивается через 20—30 мин, поэтому препарат может быть использован для купирования острых аллергических реакций.

Эбастин (Ebastine; кестин) назначают внутрь 1 раз в сутки при аллергическом рините, крапивнице. Седативное действие незначительное.

Цетиризин (Cetirizine; зиртек) — активный метаболит гидроксизина. Назначают внутрь в таблетках или каплях 1 раз в сутки при аллергических конъюнктивитах, ринитах, поллинозе (сенная лихорадка), крапивнице, аллергических дерматитах, отеке Квинке. Седативное действие незначительное. Не оказывает М-холиноблокирующего действия.

Левокабастин (Levocabastine) применяют в виде глазных капель при аллергическом конъюнктивите и в виде интраназальных ингаляций при аллергических ринитах.

Фексофенадин (Fexofenadine; телфаст) — активный метаболит терфенадина. Не обладает седативным и холиноблокирующим свойствами. Применяют фексофенадин при крапивнице, аллергическом рините. Длительность действия — до 24 ч. Назначают внутрь 1—2 раза в сутки.

Фенспирид (Fenspiride; эреспал) — блокатор H_1-рецепторов, противовоспалительное и спазмолитическое средство. Назначают фенспирид внутрь в таблетках или сиропе при остром и хроническом ларинготрахеите, бронхиальной астме, остром рините, синусите.

Ципрогептадин (Cyprohptadine) — блокатор H_1-рецепторов и серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов (блокирует спазмогенное действие серотонина). Назначают ципрогептадин при аллергических реакциях внутрь 3 раза в день.

41.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)

При взаимодействии антигена с иммуноглобулинами Е на поверхности тучных клеток в тучных клетках синтезируются биологически активные вещества — медиаторы гиперчувствительности немедленного типа (гистамин, лейкотриены, серотонин и др.). При дегрануляции тучных клеток происходит высвобождение медиаторов, которые вызывают различные проявления аллергии (зуд, гиперемию, вазомоторный ринит и конъюнктивит, ангионевротический отек, бронхоспазм).

Стабилизаторы мембран тучных клеток препятствуют высвобождению из тучных клеток медиаторов аллергии и применяются **для предупреждения** приступов бронхиальной астмы, а также при различных аллергических реакциях.

Недокромил (Nedocromil) применяют ингаляционно в виде дозированного аэрозоля по 2 дозы (4 мг) 2—4 раза в сутки.

Кромоглициевую кислоту (Cromoglicic acid; кромолин, интал) назначают для профилактики приступов бронхиальной астмы ингаляционно в виде аэрозоля или порошка для ингаляций 4—6 раз в сутки. В виде глазных капель препарат применяют при конъюнктивитах, в виде назального спрея — при ринитах, внутрь и ректально — при пищевой аллергии, неспецифическом язвенном колите, проктите.

Лодоксамид (Lodoxamide) стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствует входу Ca^{2+}, снижает высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии. Применяют в виде глазных капель при аллергическом конъюнктивите, кератите.

Кетотифен (Ketotifen; задитен) стабилизирует мембраны тучных клеток и базофилов; препятствует высвобождению гистамина и других медиаторов аллергии. Блокирует H_1-рецепторы. Назначают кетотифен внутрь 2 раза в день для профилактики приступов бронхиальной астмы, при крапивнице, сенной лихорадке, аллергических конъюнктивитах, ринитах.

41.3. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды *(с. 341)* обладают противовоспалительным и иммуносупрессорным свойствами. Угнетают продукцию антител. Кроме того, глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток.

В связи с этим глюкокортикоиды эффективны при различных аллергических реакциях. Применяют глюкокортикоиды в основном при тяжелых и средней тяжести проявлениях аллергии (анафилактический шок, отек Квинке, сывороточная болезнь и др.). В дерматологической практике глюкокортикоиды используют при аллергических поражениях кожи (зуд, экземы и др.).

Гидрокортизон в форме глазной мази и дексаметазон в глазных каплях применяют при аллергических конъюнктивитах, кератитах.

Беклометазон (Beclometasone) в виде дозированного спрея для интраназального введения применяют для профилактики и лечения аллергического ринита.

Флутиказон (Fluticasone) применяют при ринитах в виде суспензии для интраназального введения.

41.4. Симптоматические противоаллергические средства

Адреналин (Adrenaline; эпинефрин, Epinephrine) — средство выбора для купирования анафилактического шока (смертельно опасная аллергическая реакция, которая сопровождается падением артериального давления, бронхоспазмом, отеком гортани). В связи со стимуляцией β_2-адренорецепторов адреналин расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм; в связи с активацией α-адренорецепторов — повышает артериальное давление.

Адреналин вводят внутримышечно (0,5 мл 0,1% раствора), а в тяжелых случаях — внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида (0,01% раствор — 5 мл в течение 5 мин). При анафилактическом шоке проводят ингаляцию кислорода, внутривенно вводят глюкокортикоиды.

Для купирования бронхоспазма ингаляционно применяют β_2-адреномиметики — **сальбутамол** (Salbutamol), **фенотерол** (Fenoterol), а также внутривенно водят **аминофиллин** (Aminophylline; эуфиллин). Действующее начало аминофиллина — теофиллин относится к диметилксантинам и обладает миотропным спазмолитическим свойством.

Помимо симптоматического эффекта средства, стимулирующие β_2—адренорецепторы и ксантины, могут оказывать и этиотропное действие. Вещества этих групп повышают уровень цАМФ в цитоплазме тучных клеток (β_2-адреномиметики активируют аденилатциклазу; ксантины ингибируют фосфодиэстеразу). В связи с этим Ca^{2+} депонируется в эндоплазматическом ретикулуме, уменьшается содержание Ca^{2+} в цитоплазме, поэтому уменьшается выделение медиаторов аллергии.

II.14. Средства, влияющие на иммунные процессы

Глава 42. Средства, влияющие на иммунные процессы

Основные элементы иммунной системы показаны на *рис. 80*. Антиген—презентирующая клетка обрабатывает антиген и представляет его часть Т-лимфоцитам, имеющим в качестве ко-рецептора протеин CD4 (TCD4+). Из TCD4+ образуются Т-хелперы-0 (Th0), а из Th0 образуются две линии Т-хелперов: Т-хелперы-2 (Th2) и Т-хелперы-1 (Th1).

Th2 продуцируют интерлейкин-4 (IL-4), который стимулирует пролиферацию Th2 (аутокринное стимулирование), пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов; образуются плазмоциты, продуцирующие иммуноглобулины (антитела).

Th1 продуцируют интерлейкин-2 (IL-2), стимулирующий пролиферацию Th1 (аутокринное стимулирование), которые выделяют интерферон-гамма (IFN-γ). Макрофаги при их стимуляции IFN-γ выделяют два высокоэффективных провоспалительных цитокина — интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухолей альфа (TNF-α).

Отдельно (после активации TCD8+) образуются цитотоксические Т-лимфоциты (Тс-лимфоциты), которые выделяют протеин, образующий поры в цитоплазматической мембране клеток, и таким образом уничтожают:

1) клетки, зараженные вирусами;
2) опухолевые клетки;
3) клетки чужеродных тканей, вводимые при трансплантации тканей и органов.

Кроме того, существуют естественные киллеры (NK; natural killers; на схеме не указаны) — клетки, которые уничтожают клетки, зараженные вирусами, и опухолевые клетки независимо от обработки и презентации антигена.

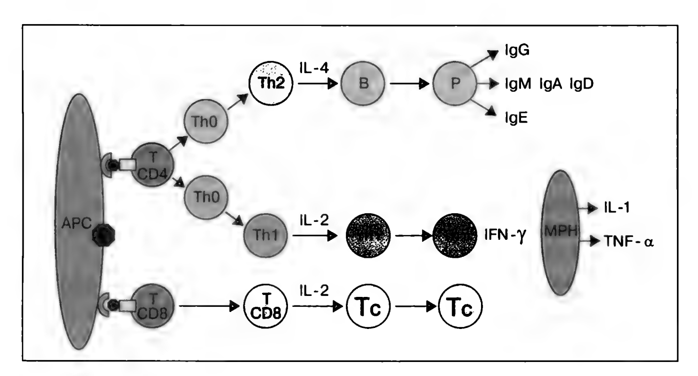


Рис. 80. Элементы гуморального и клеточного иммунитета

APC — антигенпрезентирующая клетка; B — B-лимфоциты; P — плазматические клетки; T — T-лимфоциты; Th — T-хелперы; Tc — цитотоксические T-лимфоциты; INF-γ — гамма-интерферон; MPH — макрофаг; TNF-α — фактор некроза опухолей α; IL-1, -2, -4 — интерлейкины-1, -2, -4.

42.1. Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты)

Иммуносупрессоры применяют:

1) при аутоиммунных заболеваниях;
2) для предупреждения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей.

Выделяют следующие группы иммуносупрессоров:

1) цитотоксические средства;
2) глюкокортикоиды;
3) средства, ингибирующие образование или действие IL-2:
   а) ингибиторы кальцинейрина;
   б) ингибиторы трансдукции сигнала с рецепторов IL-2;
4) препараты антитимоцитных антител:
   а) препараты поликлональных антител;
   б) препараты моноклональных антител.

Цитотоксические средства

Цитотоксические средства оказывают угнетающее влияние на жизнедеятельность любых клеток. Прежде всего они действуют как **цитостатики** — подавляют деление быстроделящихся клеток костного мозга, эпителия ЖКТ, половых желез, опухолевых клеток. Применяют цитостатики в основном при опухолевых заболеваниях *(с. 476)*. Некоторые цитостатики используют в качестве иммуносупрессоров.

Цитостатики, применяемые в качестве иммуносупрессоров, представлены:

1) алкилирующими средствами;
2) антиметаболитами.

Алкилирующие средства

Алкилирующие средства образуют ковалентную алкильную связь (сшивку) между нитями ДНК и таким образом нарушают деление клеток.

Циклофосфамид (Cyclophosphamide, циклофосфан) — алкилирующее средство, которое часто используют в качестве иммуносупрессора. Препарат назначают внутривенно. Активный метаболит циклофосфамида угнетает лимфоидное и миелоидное кроветворение. Подавляется пролиферация В-лимфоцитов (в большей степени), Т-лимфоцитов и их предшественников. Применяют циклофосфамид при аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанке, ревматоидном артрите, склеродермии, миастении и др.

За счет угнетения клеточного иммунитета циклофосфамид эффективно предупреждает реакцию отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей. Однако, подавляя миелоидное кроветворение, циклофосфамид может вызывать лейкопению, анемию, тромбоцитопению. Значительно снижается сопротивляемость организма к инфекциям.

В качестве противоопухолевого средства циклофосфамид применяют при раке легких, молочной железы, лимфогранулематозе, лимфоцитарных лейкозах.

Побочные эффекты циклофосфамида:

- угнетение костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения);
- тошнота, рвота, боли в животе, диарея;
- кардиотоксическое действие;
- снижение сопротивляемости к инфекциям;
- аменорея, азоспермия, бесплодие;
- нарушения функции печени;
- алопеция (облысение);
- геморрагический цистит (действие метаболита циклофосфамида — акролеина).

Для уменьшения токсического действия циклофосфамида на почки и мочевой пузырь назначают **месну** (Mesna), содержащую сульфгидрильные группы (нейтрализует действие акролеина).

Антиметаболиты

К антиметаболитам относятся азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил и лефлуномид.

Азатиоприн (Azathioprine; имуран) в организме превращается в 6-меркаптопурин, который нарушает обмен пуринов и таким образом препятствует синтезу ДНК и РНК. Так как это превращение присходит в значительной степени в лимфоидной системе (лимфоциты не способны использовать готовые пурины и должны их синтезировать), препарат в большей степени угнетает лимфоидное кроветворение и в меньшей — миелоидное. При действии азатиоприна клеточный иммунитет угнетается в большей степени, чем гуморальный.

Помимо иммуносупрессорных свойств, азатиоприн обладает противовоспалительным свойством. Для профилактики реакции отторжения трансплантата препарат вводят внутривенно, а затем продолжают назначать внутрь. Азатиоприн применяют в качестве иммуносупрессорного средства при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, миастения).

Побочные эффекты азатиоприна:

- лейкопения, тромбоцитопения;

- снижение сопротивляемости к инфекциям (в частности, герпетические инфекции);
- диспепсия;
- нарушения функции печени;
- кожные высыпания.

Метотрексат (Methotrexate) — аналог фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушает обмен фолиевой кислоты и, соответственно, образование пуриновых оснований и синтез ДНК. Метотрексат снижает пролиферацию и активность Т-лимфоцитов, активность макрофагов, высвобождение IL-1 и TNF-α. При применении метотрексата уменьшается уровень IgM в сыворотке крови. Применяют метотрексат в качестве противоопухолевого *(с. 479)* и иммуносупрессорного средства (для ослабления реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке костного мозга).

В малых дозах метотрексат оказывает противовоспалительное действие и применяется при ревматоидном артрите, системной красной волчанке. Противовоспалительный эффект не связан с цитотоксическим действием метотрексата и объясняется высвобождением в очаге воспаления аденозина, который снижает адгезию нейтрофилов, уменьшает продукцию нейтрофилами супероксидного анаона и других токсических O_2-радикалов. Метотрексат назначают внутрь (возможно внутримышечное и внутривенное введение).

Побочные эффекты метотрексата:

- анорексия, тошнота, рвота, диарея;
- нарушение функции печени;
- снижение сопротивляемости к инфекциям;
- алопеция;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- возможен интерстициальный фиброз легких.

Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil) — пролекарство. В организме превращается в микофенолевую кислоту, которая ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, необходимую для синтеза гуанозина. В связи с уменьшением синтеза гуанозиновых нуклеотидов снижается пролиферация Т- и В-лимфоцитов, продукция Тс-лимфоцитов. Препарат оказывает цитостатическое действие на лимфоциты, мало влияя на другие клетки. Поэтому его побочные эффекты выражены меньше, чем у других цитотостатиков. Назначают микофенолата мофетил внутрь для предупреждения и лечения реакции отторжения трансплантата почки, при ревматоидном артрите, системной красной волчанке.

Побочные эффекты микофенолата мофетила:

- тошнота, рвота;
- диарея, боли в животе;
- лейкопения;
- вирусные инфекции.

Лефлуномид (Leflunomide) ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу и таким образом нарушает синтез пиримидинов. При этом уменьшается пролиферация В-лимфоцитов и в меньшей степени — Т-лимфоцитов. Применяют лефлуномид внутрь в качестве иммуносупрессора при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, миастении.

Побочные эффекты лефлуномида, которые проявляются чаще всего:

- диарея;
- алопеция.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды — **гидрокортизон** (Hydrocortisone), **преднизолон** (Prednisolone), **метилпреднизолон** (Methylprednisolone), **дексаметазон** (Dexamethasone) и др. *(с. 341)* — ингибируют экспрессию генов цитокинов. Основная «мишень» иммуносупрессорного действия глюкокортикоидов — макрофаги. Глюкокортикоиды снижают фагоцитарную активность макрофагов, их способность обрабатывать и презентировать антиген, продукцию IL-1 и IL-2, TNF-α, IFN-γ, нарушают пролиферацию T- и B-лимфоцитов.

Глюкокортикоиды нарушают транскрипцию гена IL-2 и за счет этого уменьшают клональную пролиферацию Th. Снижают транскрипцию генов IFN-γ, TNF-α, IL-1 и других интерлейкинов, которые регулируют индукторную и эффекторную фазы иммуногенеза.

В качестве иммуносупрессоров глюкокортикоиды применяют при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, болезнь Бехтерева, экземы), а также как вспомогательные средства при пересадке органов и тканей. При трансплантации рекомендуют использовать метилпреднизолон, который не вызывает существенной задержки в организме ионов Na^+.

Основные побочные эффекты глюкокортикоидов: ульцерогенное действие, остеопороз, вторичные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), катаракта и др. *(подробнее см. с. 344)*.

Средства, ингибирующие экспрессию или действие интерлейкина-2

Интерлейкин-2 (IL-2) продуцируется Th1 и стимулирует пролиферацию и дифференцировку T—лимфоцитов. Увеличивается образование Tc-лимфоцитов, которые подавляют жизнедеятельность клеток, зараженных вирусами, опухолевых клеток и клеток пересаженной, чужеродной ткани.

Угнетение образования или действия IL-2 снижает клеточный иммунитет; в частности, препятствует реакции отторжения пересаженной ткани. При этом миелоидное кроветворение практически не изменяется, гуморальный иммунитет угнетается мало и не возникает проблем со вторичными инфекциями.

Ингибиторы кальцинейрина

Циклоспорин (Ciclosporin; сандиммун) действует на Th1 и нарушает образование IL-2. В связи с этим избирательно нарушается клеточный иммунитет — образование Tc-лимфоцитов. На гуморальный иммунитет циклоспорин влияет в небольшой степени; практически не нарушает миелоидное кроветворение. Поэтому, в отличие от цитостатиков и глюкокортикоидов, циклоспорин не снижает существенно сопротивляемость инфекциям. Механизм действия циклоспорина представляют следующим образом.

В Th1 комплекс Ca^{2+}-кальмодулин активирует кальцинейрин (фосфатаза, которая дефосфорилирует и таким образом активирует цитоплазматический ядерный фактор активированных T-клеток; при действии этого фактора на ядро клетки индуцируется транскрипция гена IL-2 и, соответственно, увеличивается образование IL-2).

Циклоспорин взаимодействует с внутриклеточным белком циклофиллином. Комплекс циклоспорин—циклофиллин связывает кальцинейрин и препятствует его активации и, соот-

ветственно, образованию IL-2. В связи с ингибированием продукции IL-2 угнетается клональная пролиферация Т-лимфоцитов в частности, образование Тс-лимфоцитов.

Применяют циклоспорин (вводят внутривенно, а затем назначают внутрь) для профилактики реакции отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени. Кроме того, циклоспорин используют при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, нефротический синдром, псориаз, миастения, язвенный колит и др.).

Побочные эффекты циклоспорина:

- выраженные нарушения функции почек при незначительном превышении терапевтической концентрации циклоспорина в плазме крови (необходим постоянный мониторинг концентрации препарата);
- нарушения функции печени;
- нейротоксичность;
- повышение артериального давления;
- гиперкалиемия;
- гиперурикемия;
- диспепсия, анорексия.

Такролимус (FK-506) — макролидный антибиотик; взаимодействует с FK-связывающим белком Th1 и в комплексе с этим белком снижает активность кальцинейрина. В результате уменьшается образование IL-2 и, соответственно, пролиферация Т-лимфоцитов. Такролимус активнее циклоспорина (назначается в меньших дозах). Применяют такролимус внутрь или внутривенно при трансплантации печени, сердца, почек. Побочные эффекты сходны с побочными эффектами циклоспорина.

Пимекролимус (Pimecrolimus) — производное макролактана аскомицина. Связывается с макрофиллином-12 и ингибирует кальцинейрин. В результате снижается синтез IL-2. Кроме того, пимекролимус оказывает противовоспалительное действие, уменьшает высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Применяют пипекролимус местно в виде крема при атопическом дерматите (экземе).

Ингибиторы трансдукции сигнала с рецепторов IL-2

Рапамицин (Rapamycin; сиролимус) так же, как такролимус, связывается с FK-связывающим протеином, но не снижает активность кальцинейрина, а нарушает передачу сигналов с рецепторов IL-2. В связи с этим нарушается действие IL-2 и снижается пролиферация Т-лимфоцитов. Применяют рапамицин внутрь при трансплантации органов и тканей. Рапамицин относительно мало влияет на функцию почек и артериальное давление.

Препараты антитимоцитных антител

Препараты поликлональных антител

Антитимоцитные иммуноглобулины (IgG) получают путем иммунизации кроликов Т-лимфоцитами человека. При действии таких препаратов снижается активность Т-лимфоцитов и таким образом избирательно угнетается клеточный иммунитет. Препараты вводят внутривенно или внутримышечно для профилактики реакции отторжения при трансплантации сердца, почек, печени.

Побочные эффекты:

- аллергические реакции;
- нейтропения;
- тромбоцитопения.

Препараты моноклональных антител

Базиликсимаб (Basiliximab; симулект) и **даклизумаб** (Daclizumab) — препараты химерных мышино-человеческих (гуманизированных) моноклональных антител по отношению к рецепторам IL-2. Вводят внутривенно для профилактики реакции отторжения трансплантата почки.

42.2. Иммуностимуляторы (иммуномодуляторы)

Иммуностимуляторы применяют:

1) при иммунодефицитах;
2) для активации иммунной системы при хронических рецидивирующих инфекциях (в дополнение к противомикробным средствам);
3) при опухолевых заболеваниях;
4) при аутоиммунных заболеваниях.

Иммуностимуляторы можно разделить на:

1) естественные иммуностимуляторы экзогенного происхождения;
2) препараты эндогенных иммуностимуляторов;
3) синтетические иммуностимуляторы.

Естественные иммуностимуляторы экзогенного происхождения

К этой группе лекарственных средств относятся вакцины, препараты лизатов бактерий, препараты рибосом бактерий, иммуностимуляторы растительного происхождения.

Для профилактики и лечения инфекционых заболеваний применяют **вакцины** (живые, ослабленные, убитые, рекомбинантные).

Устойчивость к инфекционным заболеваниям повышают также **препараты лизатов бактерий**, в частности ИРС 19 и бронхо-мунал.

ИРС 19 (IRS 19) — суспензия, содержащая лизаты бактерий, которые особенно часто вызывают поражения дыхательных путей, — пневмококков, стрептококков, стафилококков, гемофильной палочки, клебсиелл, моракселл. Применяют ИРС 19 путем интраназального впрыскивания для профилактики и лечения инфекционных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания (ринит, фарингит, ларингит, тонзиллит, бронхит).

Бронхо-мунал (Broncho-munal) выпускается в капсулах. По составу и применению сходен с ИРС 19. Назначают внутрь по 1 капсуле в день.

Препараты рибосом бактерий. По сравнению с целыми микробными клетками рибосомы более иммуногенны.

Рибомунил (Ribomunyl) содержит рибосомы возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (клебсиеллы, гемофильная палочка, пневмококки, стрептококки). Назначают рибомунил внутрь для профилактики и лечения хронических инфекционных заболеваний ЛОР—органов (ангина, фарингит, ларингит, отит, ринит) и дыхательных путей (хронический бронхит, трахеит).

Из **иммуностимуляторов растительного происхождения** используют **препараты эхинацеи** (Echinacea), которые обладают иммуностимулирующим и противовоспалительным свойства-

ми. При назначении внутрь эти препараты повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, стимулируют продукцию IL-1, активность Th, дифференцировку В-лимфоцитов. Применяют препараты эхинацеи при иммунодефицитах и хронических воспалительных заболеваниях.

Иммунал (Immunal; сок эхинацеи) назначают внутрь в каплях для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, а также совместно с антибактериальными средствами при инфекциях кожи, дыхательных и мочевыводящих путей, при длительном лечении антибиотиками, которое сопровождается снижением иммунитета.

Препараты эндогенных иммуностимуляторов

К этой группе относятся препараты тимических пептидов, цитокинов, иммуноглобулинов.

Препараты тимических пептидов

Пептидные соединения, вырабатываемые вилочковой железой, стимулируют созревание Т-лимфоцитов.

Препараты комплекса пептидов выделяют из тимуса крупного рогатого скота: **тималин** (Thymalinum; вводят внутримышечно), **тимактид** (Thymactidum; применяют сублингвально или под кожу), **тактивин** (Tactivinum; вводят под кожу) повышают количество и активность Т-лимфоцитов.

Применяют эти препараты в основном при недостаточности клеточного иммунитета: при Т-иммунодефицитах, вирусных инфекциях, для профилактики инфекций при лучевой терапии и химиотерапии опухолей.

Препараты интерлейкинов

Интерлейкин-1-бета (Interleukin-1-beta; беталейкин) — рекомбинантный препарат IL-1β. Вводят под кожу или внутривенно при вторичном иммунодефиците, связанном с гнойно-септическими процессами, а также при лейкопении после химиотерапии или лучевой терапии опухолей.

Интерлейкин-2 человека рекомбинантный (Interleukin-2 human recombinant; альдезлейкин, пролейкин, ронколейкин) — рекомбинантный аналог IL-2. Повышает активность Тс-лимфоцитов, естественных киллеров, интерферона-γ, IL-1 и TNF-α. Вводят внутривенно при сепсисе с иммунодефицитом, а также при метастазирующем раке почки *(с 484)*.

Препараты интерферонов

Различают α-, β- и γ-интерфероны (IFN). IFN-α и IFN-β оказывают противовирусное действие (выделяются из клеток, зараженных вирусом). IFN-α обладает противоопухолевыми свойствами. Иммуностимулирующее действие наиболее выражено у IFN-γ.

Интерферон человека лейкоцитарный (Interferon human) — природный интерферон. Применяют интраназально для профилактики гриппа, ОРВИ; вводят парентерально при вирусных инфекциях, рассеянном склерозе; назначают в ректальных и вагинальных суппозиториях при урогенитальных инфекциях.

Интерферон гамма (Interferon gamma; актиммун) — рекомбинантный препарат. Активирует макрофаги, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, повышает

активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Вводят препарат под кожу для уменьшения частоты и тяжести инфекционных осложнений при хронической гранулематозной болезни, а также при лейшманиозе.

Интерферон альфа (Interferon alfa; реаферон) вводят внутримышечно при вирусных гепатитах В, С, D, при рассеянном склерозе. Субконъюнктивально препарат вводят при вирусных кератите, кератоконъюнктивите, иридоциклите.

Интерферон альфа-2a (Interferon alfa-2a; роферон-А) вводят внутримышечно или под кожу при волосатоклеточной лейкемии, хронической миелоидной лейкемии, вирусном гепатите В и С, саркоме Капоши, раке почки, злокачественной меланоме.

Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b; интрон-А) вводят под кожу или внутримышечно при кондиломах, хроническом вирусном гепатите В, клещевом энцефалите, волосатоклеточной лейкемии, хроническом миелолейкозе, множественной и злокачественной миеломе, меланоме, саркоме Капоши, раке почки, мочевого пузыря, яичников.

Рекомбинантный препараты **интерферон бета-1a** (Interferon beta-1a; вводят внутримышечно) и **интерферон бета-1b** (Interferon beta-1b; бетаферон; вводят под кожу) обладают иммуномодулирующим и противовирусным свойствами. Препараты применяют при лечении рассеянного склероза (механизм действия неясен).

Индукторы интерферонов

Индукторы интерферонов — лекарственные препараты, стимулирующие образование интерферонов:

- **синтетические индукторы интерферонов:**
  - **тилорон** (Tilorone; амиксин) стимулирует образование α-, β- и γ-интерферонов. Иммуностимулирующее и противовирусное средство. Назначают тилорон внутрь в таблетках 1 раз в день для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ, при герпесных инфекциях, вирусных гепатитах А, В и С, респираторном и урогенитальном хламидиозе;
  - **арбидол** (Arbidol) — индуктор синтеза интерферонов, иммуностимулирующее и противовирусное средство. Назначают внутрь для профилактики и лечения гриппа А и В и других ОРВИ, при герпетических инфекциях, хронических бронхитах;
  - **неовир** (Neovirum) — применяют для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, вирусного гепатита В и С. Назначают внутрь или внутримышечно;
  - **циклоферон** (Cycloferonum; полудан) вводят внутримышечно или внутривенно при гриппе, ОРВИ, вирусных гепатитах. В виде линимента применяют при генитальном герпесе, бактериальном вагинозе;
- **природные индукторы интерферонов:**
  - **аллоферон** (Alloferon) вводят под кожу при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе;
  - **мегосин** (Megosinum) в виде мази применяют при герпесе кожи;
  - **натрия рибонуклеат** (Sodium ribonucleate) вводят под кожу или внутримышечно при герпесе, хламидийных инфекциях.

Препараты иммуноглобулинов

Иммуноглобулин человека нормальный (Immunoglobulin human normal; сандоглобулин) получают из крови доноров. Содержит в основном (95%) IgG. Применяют препарат при иммунодефицитах, связанных с недостатком IgG, для экстренной профилактики вирусных и бактериальных инфекций (корь, вирусный гепатит А, грипп, коклюш, полиомиелит, менингококковая инфекция), для повышения резистентности организма в период реконвалесценции после перенесенного инфекционного заболевания, для профилактики инфекций при терапии иммуносупрессорами. Благодаря содержанию антител на аутоиммунные Ig препарат может быть эффективен при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, дерматомиозит, миастения и др.).

Вводят препарат внутримышечно однократно. Максимальное содержание антител определяется через 24—48 ч и сохраняется до 14 суток. Для лечения тяжелых бактериальных и вирусных инфекций выпускают препарат иммуноглобулина для внутривенного капельного введения.

Побочные эффекты препарата:

- повышение температуры, озноб;
- тошнота, рвота;
- снижение артериального давления;
- чувство сдавления в груди (особенно выражено при первом введении препарата).

В медицинской практике применяют также препараты **специфических иммуноглобулинов человека**. Иммуноглобулин для профилактики бешенства (внутримышечно однократно) применяют в комбинации с антирабической сывороткой. Для экстренной профилактики столбняка внутримышечно вводят иммуноглобулин противостолбнячный, для профилактики гепатита В — иммуноглобулин против гепатита В. Для профилактики и лечения клещевого энцефалита внутримышечно вводят иммуноглобулин против клещевого энцефалита, для лечения стафилококковых инфекций — иммуноглобулин антистафилококковый.

Синтетические иммуностимуляторы

Левамизол (декарис) применяют в качестве иммуностимулятора, а также в качестве противоглистного средства при аскаридозе *(с. 474)*. Иммуностимулирующие свойства левамизола связывают с повышением активности макрофагов и Т-лимфоцитов. Назначают левамизол внутрь в сочетании с 5-флуороурацилом при раке толстого кишечника. Механизм действия неясен. Левамизол стимулирует макрофаги и Т-лимфоциты, продуцирующие IL-1 и другие цитокины, которые могут оказывать противоопухолевое действие.

Применяют левамизол также при рецидивирующих герпетических инфекциях, хроническом вирусном гепатите, инфекциях верхних дыхательных путей, иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона).

Инозин пранобекс (Inosin Pranobex; изопринозин) — иммуностимулирующее и противовирусное средство. Стимулирует активность макрофагов, пролиферацию Т-лимфоцитов, продукцию интерлейкинов. Нарушает синтез ДНК и РНК вирусов. Назначают внутрь при герпесных и других вирусных инфекциях на фоне снижения иммунитета.

Полиоксидоний (Polyoxidonium) вводят внутримышечно, внутривенно или ректально при иммунодефицитах с бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями.

Глатирамера ацетат (Glatiramer acetate) – иммуномодулятор. Смесь синтетических пептидов, сходных с элементами миелиновой оболочки нервов. Назначают под кожу при рассеянном склерозе.

Галавит (Galavitum) – иммуностимулятор, противовоспалительное средство. Вводят внутримышечно или ректально при вторичном иммунодефиците на фоне острых и хронических инфекционных заболеваний.

II.15. Противомикробные и противопаразитарные средства

Противомикробные средства используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Выделяют:

1) **антисептики** – противомикробные средства неизбирательного действия, применяемые в основном для обеззараживания кожи и слизистых оболочек;
2) **химиотерапевтические средства** – противомикробные средства избирательного действия (противобактериальные, противогрибковые, противовирусные средства), применяемые чаще всего в расчете на резорбтивное действие.

Глава 43. Антисептики

Антисептики – противомикробные средства широкого спектра действия. Обладают относительно высокой токсичностью для человека и поэтому применяются в основном местно.

Аналогичные препараты, используемые для обеззараживания внешних предметов (помещений, предметов ухода за больными, медицинского инструментария и др.), называют **дезинфицирующими средствами**.

Выделяют 9 групп антисептиков:

1) галогеносодержащие соединения;
2) соединения ароматического ряда;
3) соединения алифатического ряда;
4) красители;
5) окислители;
6) производные нитрофурана;
7) кислоты и щелочи;
8) соли металлов;
9) детергенты.

43.1. Галогеносодержащие соединения

В качестве антисептиков применяют препараты хлора и йода.

Натрия гипохлорид (Sodium hypochlorite; хлоросепт) выделяет атомарный хлор, который обладает сильным окислительным свойством и разрушает молекулы органических веществ. Эффективен в отношении бактерий, грибов, вирусов, простейших. Сохраняет противомикробное действие в присутствии белковых веществ.

Применяют натрия гипохлорид в виде примочек (0,06% раствор) для обработки кожи, слизистых оболочек, ран; закапывают в наружный слуховой проход. Для закапывания в нос или полоскания горла 0,06% раствор разводят водой в отношении 1:1. Растворы препарата вводят в полости (плевральную, брюшинную). В тяжелых случаях препарат применяют внутривенно капельно. Не допускают попадания в глаза.

Хлоргексидин (Chlorhexidine) блокирует аминогруппы клеточных белков бактерий. Действует бактерицидно на грамположительные и грамотрицательные бактерии, в частности на стрептококки, гонококки, бледную трепонему, хламидии, уреаплазмы, а также на трихомонады. Малочувствительны к хлоргексидину синегнойная палочка и протей. Устойчивы микобактерии туберкулеза, споры бактерий, грибы, вирусы.

Применяют в виде 0,5% спиртового или 1% водного раствора для обработки операционного поля и рук хирурга. При раневых инфекциях, ожогах используют 0,05% водный раствор; для полоскания полости рта при гингивитах, стоматитах — 0,02% раствор. В вагинальных суппозиториях препарат применяют при лечении кольпитов и для профилактики венерических заболеваний — сифилиса, гонореи, трихомониаза, хламидиоза, уреаплазмоза.

Галазон (Halazone; пантоцид) — хлорсодержащий антисептик (содержит 50% активного хлора). Растворы галазона в концентрации 1—1,5% применяют для обеззараживания рук; 0,1—0,5% — для обрабатывания ран, для спринцеваний. В таблетках препарат используют для дезинфекции воды (1—2 таблетки на 0,5—0,75 л воды).

Йод (Iodine; Iodum) коагулирует белки с образованием йодаминов и вызывает гибель микробных клеток. Действует на бактерии, патогенные грибы, вирусы, простейшие. Обладает раздражающим свойством. В высоких концентрациях оказывает прижигающее действие.

Раствор йода спиртовой 5% (Solutio Iodi spirituosa 5%) применяют в качестве антисептика для обработки кожи операционного поля и рук хирурга, при обработке ссадин, царапин.

Повидон-йод (Povidone iodine; бетадин) — 10% раствор комплекса йода с поливинилпирролидоном. Оказывает противобактериальное, противогрибковое, противовирусное и противопротозойное действие, связанное с высвобождением свободного йода. Применяют для обработки рук хирурга, операционного поля. В виде 0,5—1% растворов используют для лечения ран, ожогов. Для полоскания рта при стоматите или после стоматологических операций 1 чайную ложку 1% раствора разводят в 1/2 стакана воды. В виде мази применяют при заболеваниях кожи. В вагинальных суппозиториях назначают при острых и хронических вагинитах (трихомониаз, кандидоз). Не допускают попадания раствора в глаза.

Йодинол (Iodinolum) — водный раствор, содержащий 0,1% йода, 0,3% калия йодида и 0,9% поливинилового спирта. Применяют наружно при хронических тонзиллитах, периодонтите, гнойном отите, трофических язвах.

43.2. Соединения ароматического ряда (группа фенола)

Фенол (Phenolum; карболовая кислота) — оксибензол. Действует в основном на вегетативные формы бактерий, грибов; мало — на споры. Используют в виде 3—5% растворов для дезинфекции помещений, 1% — белья, предметов ухода за больными. Оказывает выраженное раздражающее и прижигающее действие на кожу и слизистые оболочки. Всасываясь через кожу, может вызывать головокружение, угнетение дыхания, судороги, сосудистый коллапс.

Триклозан (Triclosan) — хлорсодержащее производное фенола. Применяют для обработки рук хирурга и кожи пациента перед операцией, а также при лечении ран.

Резорцинол (Resorcinol; резорцин) — диоксибензол. Действует на вегетативные формы бактерий и грибов. Применяют при бактериальных и грибковых поражениях кожи в виде 2—5% растворов и 5—10% мазей.

Деготь березовый (Pix liquida Betulae) содержит фенол и его производные. Оказывает антисептическое и инсектицидное действие. В сочетании с ксероформом и касторовым маслом входит в состав **линимента бальзамического по А. В. Вишневскому** (Linimentum balsamicum Wishnevsky; мазь Вишневского — Unguentum Wishnevsky), который применяют для лечения ран, язв.

43.3. Соединения алифатического ряда

Этанол (Ethanol; этиловый спирт, Spiritus aethylicus) в концентрациях 70—95% денатурирует белки и оказывает бактерицидное действие. В концентрации 70% этанол применяют для обработки рук хирурга и операционного поля.

Для экстренной обработки рук хирурга иногда используют 90% этанол. Действие 90% этанола на кожу более поверхностное, при этом этанол оказывает не только бактерицидное, но и вяжущее действие (вызывает временное закрытие протоков потовых и сальных желез). В концентрациях 90—95% этанол применяют для дезинфекции инструментария, резиновых катетеров и др.

Формальдегид (Formaldehyde) действует на бактерии, грибы, вирусы. Растворы формальдегида 0,5—1% оказывают дезинфицирующее и дезодорирующее действие; при местном применении уменьшают секрецию потовых желез. В виде геля (препарат Формагель) или спиртового раствора (препарат Формидрон) наносят на кожу при повышенной потливости.

Метенамин (Methenamine; уротропин) — уроантисептик. Пролекарство; при назначении внутрь выделяется почками и в кислой среде мочи высвобождает формальдегид, который денатурирует белки микроорганизмов. Эффективен в отношении большинства бактерий. Оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект. Применяют метенамин внутрь в таблетках при инфекциях почек и мочевыводящих путей (пиелит, цистит).

Поликрезулен (Policresulen; ваготил) — сополимер формальдегида с гидроксиметилбензолсульфокислотой. Препарат применяют в виде раствора; обладает бактерицидным, фунгицидным, противопротозойным, вяжущим и прижигающим свойствами. При эрозиях шейки матки тампоны, пропитанные препаратом, накладывают на эрозивную поверхность. Поликрезулен коагулирует некротическую ткань, способствует ее отделению от нормальной ткани и ускоряет регенерацию эпителия. При вагинитах, вызванных трихомонадами, грибами Candida, проводят спринцевания разведенным раствором (5—15 мл исходного раствора на 1 л воды). Разведенный раствор используют при лечении язв, ожогов.

43.4. Красители

Бриллиантовый зеленый (Viride nitens) применяют наружно в виде 1% и 2% водных или спиртовых растворов для смазывания кожи при пиодермии, краев век при блефарите.

Метилтиониния хлорид (Methylthioninium chloride; метиленовый синий) по сравнению с бриллиантовым зеленым менее эффективен. Применяется в виде 1% спиртового раствора при пиодермиях, а также в концентрации 0,02% для промывания уретры, мочевого пузыря. Как антидот 1% водный раствор метилтиониния хлорида вводят внутривенно при отравлении цианидами и метгемоглобинобразующими ядами *(с. 495)*.

Этакридин (Aethacridinum; риванол) используют в растворах 0,05—0,1% для лечения ран, промывания полостей при гнойных процессах. Для лечения кожных заболеваний применяют 3% мазь.

43.5. Окислители

Калия перманганат (Potassium permanganate, Kalii permanganas) оказывает противомикробное действие за счет выделения атомарного кислорода, который обладает выраженным окислительным свойством.

В растворах 0,02—0,1% препарат используют для полоскания рта и горла в качестве антисептического и дезодорирующего средства (устраняет непрятный запах), а также для спринцевания, промывания мочеиспускательного канала. Для промывания ран применяют 0,1—0,5% растворы.

В более высоких концентрациях (2—5%) калия перманганат оказывает вяжущее и прижигающее действие, которое может быть использовано при лечении язв, ожогов. Раствор калия перманганата 0,02% применяют для промывания желудка как антидот при отравлении алкалоидами (морфин, хинин, никотин).

Водорода пероксид (Hydrogen peroxide; перекись водорода) при контакте с тканями под влиянием фермента каталазы разлагается с выделением молекулярного кислорода, который, по сравнению с атомарным кислородом, оказывает значительно более слабое антисептическое действие. В медицинской практике применяют 3% **раствор перекиси водорода** (Solutio Hydrogenii peroxydi diluta).

При нанесении на загрязненную рану вследствие интенсивного выделения кислорода раствор перекиси водорода сильно вспенивается. Образующаяся пена уносит с поверхности кожи и из раневых полостей частички инородных тел и омертвевших тканей, сгустки крови, гной и таким образом способствует очищению ран.

Препарат применяют для первичной обработки загрязненных и гнойных ран, для полоскания рта при стоматитах, ангинах. Кроме того, препарат используют для остановки кровотечений из поверхностных ран, капиллярных кровотечений, носовых кровотечений.

43.6. Производные нитрофурана

Производные нитрофурана *(см. также с. 442)* действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, трихомонады и лямблии.

Нитрофурал (Nitrofural; фурацилин) применяют в основном в качестве антисептика. Водный раствор нитрофурала 0,02% используют для полоскания рта и горла при стоматитах, ангинах, при гнойном отите, для промывания гнойных ран. Внутрь препарат иногда назначают при бациллярной дизентерии.

Хинифурил (Chinifuryl) – антибактериальное средство, которое в виде 0,5% мази применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи.

43.7. Кислоты и щелочи

Борная кислота (Boric acid; Acidum boricum) оказывает противобактериальное и противогрибковое (фунгистатическое) действие. В виде 2% водного раствора применяется в глазной практике при конъюнктивитах. Водный 3% раствор используют при дерматитах, пиодермиях, мокнущей экземе. При остром и хроническом отите применяют 0,5–2% спиртовые растворы борной кислоты.

Натрия тетраборат (Sodium tetraborate; Natrii tetraboras; Borax; бура). В растворах препарат применяют как антисептик для полосканий, смазывания кожи.

Салициловая кислота (Acidum salicylicum) при наружном применении в присыпках (2–5%), мазях и пастах (2–10%), спиртовых растворах (1–2%) оказывает антисептическое, раздражающее, отвлекающее и кератолитическое действие. В качестве антисептика салициловую кислоту применяют при инфицированных поражениях кожи. Кроме того, салициловую кислоту используют для удаления мозолей (мозольная жидкость, мозольный лейкопластырь).

Аммиак (Ammonia) обладает антисептическим и раздражающим свойствами. В качестве антисептика применяют **раствор аммиака 10%** (Solutio Ammonii caustici 10%; нашатырный спирт). Обладает антисептическим и моющим свойствами. Используется для мытья рук медицинского персонала перед хирургической операцией (25 мл на 5 л воды).

43.8. Соли металлов

Соли Zn, Bi, Ag, Hg и некоторых других металлов связывают сульфгидрильные группы (SH-группы) ферментов микроорганизмов и оказывают бактерицидное действие. В более высоких концентрациях эти соединения вызывают денатурацию белков и проявляют вяжущее и прижигающее свойства.

Цинка сульфат (Zinc sulfate) как антисептическое и вяжущее средство используют в растворах при конъюнктивитах, ларингитах, уретритах. В частности, при конъюнктивитах применяют глазные капли, содержащие цинка сульфат (0,25%) и борную кислоту (2%), по 1 капле 2 раза в день.

Ксероформ (Xeroformium) – соединение висмута. Обладает вяжущим и слабым антисептическим свойствами. Применяют наружно в виде 3–10% мазей. Входит в состав линимента бальзамического по А. В. Вишневскому.

Серебра нитрат (Silver nitrate; Argenti nitras; ляпис) в концентрациях до 2% оказывает противомикробное и вяжущее действие, а в более высоких концентрациях действует как прижига-

ющее средство. В малых концентрациях серебра нитрат иногда применяют при инфекционных заболеваниях глаз (трахома, конъюнктивиты). В более высоких концентрациях серебра нитрат используют как прижигающее средство при лечении кожных язв, эрозий, трещин, а также для удаления избыточных грануляций, бородавок.

Серебра протеинат (Silver proteinate; Argentum proteinicum; протаргол) оказывает антисептическое, вяжущее и противовоспалительное действие. Применяют в виде растворов как антисептическое и вяжущее средство в глазной практике, при наружном отите, при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря.

Ртути амидохлорид (Hydrargyri amidochloride) в виде мази иногда используют при пиодермиях. Другие препараты ртути — ртути дихлорид, ртути окись желтая, ртути оксицианид — из-за высокой токсичности в настоящее время не используют. Для лечения отравлений соединениями ртути применяют **димеркапрол** (унитиол), **натрия тиосульфат** (*см. с. 495*).

43.9. Детергенты

Детергенты — вещества, обладающие высокой поверхностной активностью. В связи с этим могут оказывать антисептическое и моющее действие. Различают анионные и катионные детергенты. К анионным детергентам относятся обычные мыла (натриевые или калиевые соли жирных кислот).

В качестве антисептиков используют в основном катионные детергенты, в частности бензалкония хлорид, мирамистим, декаметоксин, этоний. Катионные детергенты взаимодействуют с липопротеинами клеточных мембран микроорганизмов, нарушают их барьерные функции и вызывают гибель микробных клеток.

Бензалкония хлорид (Benzalkonium chloride) — катионный детергент; четвертичное аммониевое соединение. Оказывает противобактериальное, противопротозойное и сперматоцидное действие. Применяют бензалкония хлорид для обработки кожи, слизистых оболочек, ран, промывания мочевого пузыря, уретры. При местном применении препарат практически не всасывается и не оказывает резорбтивного действия.

В связи с действием на сперматозоиды препарат используют с целью контрацепции у женщин в виде вагинальных лекарственных форм (суппозитории, таблетки, крем), применяемых перед половым актом. Длительность сперматоцидного действия вагинальных таблеток — 3 ч, суппозиториев — 4 ч.

Мирамистин (Myramistin) — катионный детергент. Взаимодействует с липидным бислоем цитоплазматических мембран микроорганизмов, увеличивает проницаемость мембран и вызывает цитолиз. Эффективен в отношении бактерий, грибов, вирусов, простейших.

Используют местно в виде 0,01% раствора для профилактики инфицирования ран, лечения гнойных ран, ожогов, грибковых поражений кожи, в качестве антисептика в стоматологической практике, при лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов (гнойный отит, гайморит, тонзиллит, ларингит), остеомиелита, уретритов (интрауретральное введение), генитального кандидамикоза.

Для экстренной профилактики заболеваний, которые передаются половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз), проводят обработку раствором половых органов. Местно мирамистин применяют также в виде 0,5% мази для лечения инфицированных ран, ожогов, отморожений, грибковых поражений слизистых оболочек и кожи. Не допускают попадания раствора мирамистина в глаза.

Декаметоксин (Decametoxinum) — четвертичное аммониевое соединение. При гнойных и грибковых заболеваниях кожи для промываний, примочек используют 0,025—0,05% водные растворы. При поражениях слизистой оболочки полости рта для полосканий применяют 0,01—0,02% водные растворы. Водный раствор в концентрации 0,02% применяют в виде глазных капель при хроническом конъюнктивите; 0,05% спиртовый раствор — в виде ушных капель при остром отите. Для стерилизации шовного материала и инструментов используют 0,1% спиртовый раствор.

Этоний (Aethonium) — бис-четвертичное аммониевое соединение. В виде 0,02—1% растворов или 0,5—1% мази применяют для лечения ран, язв.

43.10. Антисептики из других групп

Амбазон (Ambazone; фарингосепт) — синтетическое соединение. Действует на стрептококки, пневмококки, стафилококки и другие возбудители инфекций полости рта и верхних дыхательных путей. Применяют амбазон в виде таблеток для рассасывания при фарингите, тонзиллите, гингивите, стоматите.

Пиклоксидин (Picloxydine) — синтетическое соединение. Действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Применяют в глазных каплях при конъюнктивите, кератоконъюнктивите, в частности, вызванных Chlamidia trachomatis.

Гексетидин (Hexetidine) — синтетическое соединение. Обладает противобактериальным, противогрибковым и дезодорирующим свойствами. В виде раствора для полосканий и аэрозоля для местного применения используют при бактериальных и грибковых (молочница) заболеваниях полости рта, глотки, гортани (стоматит, глоссит, гингивит, парадонтоз, ангина, тонзиллит, фарингит).

Бензидамин (Benzydamine) — синтетическое соединение. Обладает антисептическим, противовоспалительным и местноанестезирующим свойствами. В виде раствора для полоскания рта и горла, таблеток для рассасывания в полости рта, перорального аэрозоля применяют при воспалительных заболеваниях полости рта и горла (стоматит, гингивит, тонзиллит, фарингит). В гинекологической практике применяют раствор препарата при грибковых и трихомонадных кольпитах.

43.11. Растительные антисептические препараты

Календулы цветки (flores Calendulae; ноготки) содержат вещества, которые оказывают антисептическое, противовоспалительное (снижают проницаемость сосудов) и желчегонное действие. Настой цветков календулы или настойку (1 чайная ложка на стакан воды) применяют в виде полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта, гингивите, пародонтозе, ангинах, фарингитах.

Внутрь экстракт календулы и таблетки назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей. Местно применяют мазь при ожогах, гнойных ранах, порезах.

Эвкалипта листья (folia Eucalypti) содержат вещества, которые эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, простейших; обладают противовоспалительным, отхаркивающим свойствами.

При местном применении препараты эвкалипта оказывают раздражающее (отвлекающее) действие. Применяют препараты эвкалипта при стоматитах, гингивитах, ларингитах, бронхитах — настой 1:20 или на-

стойку (10—15 капель на стакан воды) в виде полосканий, масло эвкалиптовое для ингаляций или полосканий (10—20 капель на стакан воды).

Внутрь настой или настойку назначают при гастритах, энтероколитах, холециститах, пиелонефрите. Местно настой применяют при вагинитах, кольпитах, дерматитах, трофических язвах, невритах, радикулитах, миозитах.

Эвкалимин (Eucaliminum) — 1% раствор, содержащий сумму альдегидофенолов, тритерпеноидов из листьев или побегов эвкалипта прутовидного. Оказывает бактериостатическое и слабое фугистатическое действие. Обладает противовоспалительным свойством. Разведенный раствор (1:10) применяют при гнойно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, для полоскания рта при стоматитах, пародонтитах, для спринцеваний при гинекологических заболеваниях. Неразведенный (1%) раствор применяют при обработке гнойных ран, пиодермитах, ссадинах.

Хлорофиллипт (Chlorophylliptum) — 1% спиртовый раствор, содержащий хлорофилл из листьев эвкалипта. Обладает противомикробными свойствами. Стимулирует процессы регенерации. Применяют местно при стоматитах, пародонтите, ожогах, дерматитах. Внутрь назначают при энтероколитах, холециститах, пиелонефрите.

Дуба кора (Oak barc; cortex Quercus) содержит дубильные вещества (группа пирогаллола), которые, взаимодействуя с белками на поверхности слизистых оболочек или пораженной кожи, образуют защитную пленку. Противомикробное действие этих веществ связано с денатурацией белков микроорганизмов. Отвар коры дуба — вяжущее, противовоспалительное, противомикробное средство. Применяют отвар коры дуба (1:10) для полосканий при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта, зева, глотки (гингивиты, стоматиты, фарингиты). Наружно отвар коры дуба (1:5) используют при лечении ожогов, язв.

Шалфея листья (folia Salviae officinalis) содержат дубильные вещества, флавоноиды, витамин Р, эфирное масло. Настой листьев шалфея обладает вяжущим, противовоспалительным, антибактериальным и фунгистатическим свойствами. Применяют настой листьев шалфея (15,0—200 мл) или жидкий экстракт шалфея (1 чайная ложка на 1/2 стакана воды) в виде полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта, глотки, гортани (стоматит, пародонтит, гингивит, глоссит, ангина, фарингит, тонзиллит, ларингит).

Ромашки цветки (flowers Chamomillae Recutitatae; flowers Marticaria) содержат действующие начала, которые оказывают вяжущее, противовоспалительное, противомикробное (азулен), спазмолитическое (апигенин), желчегонное и дезодорирующее действие. Применяют настой цветков ромашки (1:20) в виде полосканий при фарингитах, тонзиллитах, стоматитах, гингивитах.

Внутрь назначают при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах кишечника, энтероколитах, метеоризме, диарее; ректально — при спастических колитах, геморрое; наружно — при дерматитах, трофических язвах.

Ромазулан (Romasulan) — жидкость, содержащая экстракт и эфирное масло цветков ромашки аптечной. Оказывает вяжущее, противовоспалительное, противомикробное и дезодорирующее действие. Применяют разведенный препарат (0,5 столовой ложки на 1 л воды) в виде полоскания при гингивитах, стоматитах, наружно — при дерматитах, трофических язвах, для спринцеваний при вагинитах. Внутрь назначают при гастритах, колитах по 0,5 чайной ложки препарата, разведенного в 200 мл воды.

Черники плоды (fructus Myrtilli) содержат около 7% дубильных веществ, яблочную и лимонную кислоты, красящее вещество (антоциан). Настой или отвар плодов черники оказывают вяжущее и антибактериальное действие и применяются при диарее, гастритах, энтероколитах. Кроме того, препараты черники способствуют регенерации родопсина (светочувствительный пигмент сетчатки) и применяются (экстракт черники; комплексный препарат Чернега — капли для приема внутрь) при гемералопии, миопии, диабетической ретинопатии.

Череды трава (herba Bidentis) содержит дубильные вещества, полисахариды. Настой травы череды оказывает вяжущее, противовоспалительное и антисептическое действие. Разведеный настой используют в детской практике для ванн при экссудативных диатезах. Настой травы череды назначают также внутрь как мочегонное средство.

Зверобоя трава (herba Hyperici) содержит флавоноиды, азулен, эфирное масло. Отвар (1:20) и настойка оказывают вяжущее противовоспалительное и противомикробное действие. Применяются при стоматитах, гингивитах, колитах.

Новоиманин (Novoimaninum) — препарат из зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum). Действует в основном на грамположительные бактерии. Применяют 1% спиртовый раствор для лечения абсцессов, флегмон, инфицированных ран. При гнойных отитах, гайморитах используют 0,01—0,1% растворы.

Маклеи трава (herba Macleayae) содержит алкалоиды — сангвинарин и хелеритрин, обладающие бактериостатической и фунгистатической активностью.

Сангвиритрин (Sanguiritrinum) — сумма бисульфатов сангвинарина и хелеритрина. Назначают сангвиритин внутрь в таблетках при бактериальных и грибковых заболеваниях кишечника. Местно в растворе применяют при лечении стоматита, пародонтита, ангины, при наружном отите, инфекционных заболеваниях кожи, при лечении ран, а также кольпита, вагинита, вызванных грибами *Candida*.

Алоэ листья (folia Aloes) содержат вещества, которые обладают бактерицидными, противовоспалительными, регенирирующими свойствами.

Сок алоэ (Succus Aloes) при назначении внутрь усиливает секрецию желез желудка, оказывает желчегонное действие; назначают по 1 чайной ложке 2—3 раза в день при гастритах, энтероколитах, констипации. Местно сок алоэ применяют при лечении гнойных ран, ожогов, воспалительных заболеваний кожи. Линимент алоэ применяют при инфекционных или рентгенологических поражениях кожи.

Софоры японской (Sophora japonica) **настойка** обладает антисептическими свойствами. Применяют местно при лечении ран, ожогов, трофических язв.

Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях

Термин «химиотерапия» используют для обозначения терапии инфекционных заболеваний и опухолевых заболеваний. Имеют в виду действие лекарственных средств не на организм человека, а на возбудителей инфекционных заболеваний или на клетки опухолей (полагают, что в клетках опухолей нарушен нормальный метаболизм и эти клетки можно считать чужеродными).

Среди химиотерапевтических средств, применяемых при инфекционных заболеваниях, выделяют противобактериальные, противогрибковые, противовирусные и противопротозойные средства. К химиотерапевтическим средствам относят также противогельминтные (противоглистные) средства.

Существуют общие правила назначения химиотерапевтических средств — основные принципы химиотерапии:

1. **Определение возбудителя инфекционного заболевания.** Например, пневмонии могут быть вызваны пневмококками, хламидиями, микоплазмами, гемофильной палочкой (у курильщиков), стафилококками, клебсиеллами (у алкоголиков), кишечной палочкой. Соответственно, в каждом отдельном случае надо применять препарат, в спектр действия которого входит данный возбудитель. В ряде случаев (рожа, брюшной тиф и др.) о возбудителе можно догадываться по характерной картине заболевания.
2. **Определение чувствительности данного возбудителя к химиотерапевтическим средствам и выбор наиболее эффективного и безопасного лекарственного препарата.** Так, при стафилококковой пневмонии теоретически могут быть эффективными бензилпенициллины (стафилококки входят в спектр действия бензилпенициллинов); однако 80—90% штаммов стафилококков выработали резистентность к бензил-

пенициллинам, и поэтому на практике бензилпенициллины чаще всего не эффективны при стафилококковой пневмонии.

3. **Возможно более раннее начало лечения.** Через несколько часов после начала заболевания количество микроорганизмов может значительно увеличиться; при угрожающем состоянии больного, не дожидаясь определения возбудителя, назначают химиотерапевтические средства с широким спектром действия. Так, для эмпирического лечения пневмонии назначают антибиотик широкого спектра действия — амоксициллин с клавулановой кислотой (ингибитор бета-лактамаз).
4. **Применение высоких доз химиотерапевтических средств (первая доза, как правило, удваивается — ударная доза).** Применение недостаточно высоких доз антимикробных препаратов способствует быстрой выработке устойчивости микроорганизмов.
5. **Проведение полного курса лечения.** Преждевременное прекращение лечения способствует образованию устойчивых форм возбудителя.
6. **Комбинированное применение химиотерапевтических средств.** Применяют средства с разными механизмами действия для повышения эффективности лечения и предупреждения развития устойчивых форм возбудителя.

Противобактериальные средства

Для большинства бактериальных инфекционных заболеваний известны наиболее частые их возбудители *(см. табл. 15)*.

Таблица 15. Возбудители и основные вызываемые ими заболевания

Возбудители	Заболевания
Грамположительные кокки	
Staphylococcus aureus	Пневмония, сепсис, мастит, фурункулез
Streptococcus pyogenes	Фарингит, рожа, скарлатина
Streptococcus viridans	Эндокардит
Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)	Пневмония, бронхит, менингит, отит
Грамотрицательные кокки	
Neisseria meningitidis	Менингит
Neisseria gonorrhoeae	Гонорея
Moraxella catarrhalis	Бронхит, синусит
Грамположительные палочки	
Bacillus antracis	Сибирская язва
Clostridium tetani	Столбняк
Clostridium perfringens	Газовая гангрена
Clostridium difficile	Псевдомембранозный колит
Corinobacterium diphtheriae	Дифтерия
Возбудители	**Заболевания**
Listeria monocytogenes	Листериоз

Таблица 15. Окончание

Грамотрицательные палочки	
Escherichia coli	Инфекции мочевых путей
Salmonella typhi	Брюшной тиф
Shigella dysenteriae, flexneri, sonnei	Бациллярная дизентерия
Proteus vulgaris (индолпозитивный) *Proteus mirabilis* (индолнегативный)	Инфекции мочевых и желчных путей
Yersinia pestis	Чума
Yersinia enterocolitica	Энтероколит (кишечный иерсиниоз)
Pseudomonas aeruginosa	Инфекции различной локализации
Vibrio cholerae	Холера
Helicobacter pylori	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
Legionella pneumophila	Пневмония, болезнь легионеров
Haemophilus influenzae	Инфекции дыхательных путей, менингит
Brucella melitensis	Бруцеллез
Bordetella pertussis	Коклюш
Francisella tularensis	Туляремия
Bacteroides fragilis	Инфекции брюшной полости, малого таза, желчных путей
Актиномицеты	
Nocardia asteroides	Легочный нокардиоз
Микобактерии	
Mycobacterium tuberculosis	Туберкулез
Mycobacterium leprae	Лепра (проказа)
Спирохеты	
Treponema pallidum	Сифилис
Borrelia burgdorferi	Боррелиоз (болезнь Лайма)
Риккетсии	
Rickettsia prowazekii	Сыпной тиф
Хламидии	
Chlamidia trachomatis	Трахома, уретрит
Chlamidia psittaci	Орнитоз (пневмония)
Chlamidia pneumoniae	Пневмония
Микоплазмы	
Mycoplasma pneumoniae	Пневмония
Ureaplasma urealyticum	Уретрит

Химиотерапевтические противобактериальные средства отличаются от антисептиков:

1) большей избирательностью действия в отношении определенных бактерий (каждый препарат имеет определенный спектр противобактериального действия);
2) меньшей токсичностью.

В отношении конкретных возбудителей выделяют наиболее эффективные противомикробные средства — **препараты выбора** (препараты 1-го ряда) и вещества, менее эффективные, но применяемые при данной инфекции при невозможности применения препаратов выбора — **препараты резерва** (препараты 2-го ряда). В *табл. 16* указаны основные виды возбудителей бактериальных инфекций и препараты выбора.

Таблица 16. Препараты выбора

Возбудители	Препараты выбора
Стрептококки	Бензилпенициллины
Пневмококки	Бензилпенициллины
Стафилококки:	
Не продуцирующие пенициллиназу	Бензилпенициллины
Продуцирующие пенициллиназу	Оксациллин
Метициллин—резистентные	Ванкомицин
Менингококки	Бензилпенициллины
Гонококки	Цефтриаксон, ципрофлоксацин
Палочка сибирской язвы	Бензилпенициллины
Палочка дифтерии	Макролиды
Кишечная палочка	Ципрофлоксацин, цефалоспорины II
Синегнойная палочка	Антисинегнойные пенициллины, цефтазидим
Клебсиеллы	Цефалоспорины II
Сальмонеллы	Ципрофлоксацин
Шигеллы	Ципрофлоксацин
Гемофильная палочка	Амоксиклав, ко-тримоксазол, цефуроксим
Бруцеллы	Доксициклин, рифампицин
Палочка чумы	Стрептомицин, тетрациклины
Палочка туляремии	Стрептомицин
Холерный вибрион	Доксициклин, ципрофлоксацин
Бледная трепонема	Бензилпенициллины
Микоплазмы	Доксициклин
Риккетсии	Доксициклин
Хламидии	Доксициклин, азитромицин
Пневмоцисты	Ко-тримоксазол

Среди противобактериальных химиотерапевтических средств выделяют:

1) антибиотики,
2) синтетические противобактериальные средства.

Глава 44. Антибиотики

К этой группе лекарственных средств относят продукты жизнедеятельности микроорганизмов (чаще всего грибов) и их синтетические производные.

По **характеру противобактериального действия** различают бактерицидные антибиотики (вызывают гибель бактерий) и антибиотики, действующие бактериостатически (препятствуют росту и размножению бактерий).

К антибиотикам, которые в основном действуют бактерицидно, относят, в частности, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, полимиксины.

Преимущественно бактериостатически действуют тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

Один и тот же антибиотик может действовать бактерицидно на одни бактерии и бактериостатически — на другие. Например, хлорамфеникол действует на многие бактерии бактериостатически, а на гемофильную палочку — бактерицидно.

По **спектру противобактериального действия** среди антибиотиков выделяют:

1) средства, действующие преимущественно на грамположительные микроорганизмы (например, бензилпенициллины);
2) средства, действующие преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы (например, полимиксины);
3) антибиотики широкого спектра действия (аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол и др.).

По **механизмам противобактериального действия** выделяют антибиотики, которые нарушают у бактерий:

1) клеточную стенку;
2) проницаемость цитоплазматической мембраны;
3) синтез белков;
4) синтез РНК.

44.1. Антибиотики, нарушающие клеточную стенку бактерий

Большинство бактерий, в отличие от клеток организма человека, кроме клеточной мембраны (цитоплазматическая мембрана) имеют снаружи клеточную стенку (Mycoplasma pneumoniae не имеет клеточной стенки).

Грамотрицательные бактерии имеют дополнительно наружную оболочку (наружную мембрану), состоящую из липополисахаридов. Через поры наружной мебраны могут проходить гидрофильные вещества. В микобактериях наружная мембрана в значительной степени состоит из миколиевых кислот (жирные кислоты).

Клеточная стенка на 50% состоит из слоев пептидогликана (муреин; от лат. murus — стена) — длинные цепи дисахарида, соединенные пептидными мостиками.

В грамположительных бактериях давление внутри клеток составляет около 20 атм., и клеточная стенка содержит до 40 слоев пептидогликана. В грамотрицательных бактериях давление внутри клеток составляет около 5 атм., и клеточная стенка содержит несколько слоев пептидогликана.

Пептидогликан состоит из цепочек, образованных повторяющимся (до 60 раз) комплексом двух аминосахаров — N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. К каждой молекуле N-ацетилмурамата присоединен тетрапептид. Между тетрапептидами соседних цепочек при участии транспептидазы образуются пептидные мостики. Таким образом пептидогликан образует прочный каркас клеточной стенки *(рис. 81)*.

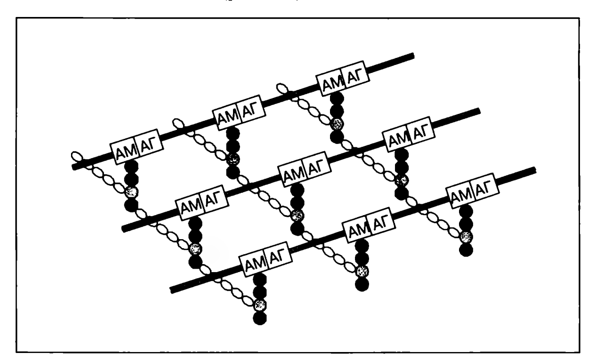


Рис. 81. Схема структуры пептидогликана

АМ — N-ацетилмурамат; АГ — N-ацетилглюкозамин.

Образование пептидогликана начинается в цитоплазме. К N-ацетилмурамату присоединяется вначале трипептид, а затем еще 2 аминокислоты — D-ala-D-ala (в дальнейшем 5-я аминокислота — D-ala — удаляется). К тому соединению присоединяется за счет двойной фосфатной связи липидный пирофосфатный переносчик C_{55} (содержит 55 атомов углерода), который осуществляет транспорт фрагмента пептидогликана через плазматическую мембрану в клеточную стенку. В плазматической мембране к N-ацетилмурамату присоединяется N-ацетилглюкозамин, а затем боковой пентапептид, соединенный с 3-й аминокислотой пентапептида N-ацетилмурамата. Образовавшийся блок пептидогликана переносится в клеточную стенку, где встраивается в общую структуру пептидогликана с помощью транспептидаз, которые соединяют боковой пентапептид с тетрапептидом одного из N-ацетилмураматов основного массива пептидогликана. После этого липидный транспортер C_{55} дефосфорилируется специальной фосфатазой и вновь участвует в транспорте блоков пептидогликана.

При делении микробных клеток аутолитические ферменты (аутолизины, в частности, L-аланинамидаза) разрушают пептидные связи между цепями пептидогликана. Активность аутолизинов уменьшается под влиянием специального ингибитора.

Средства, нарушающие клеточную стенку бактерий, препятствуют синтезу пептидогликана или нарушают связи между цепями пептидогликана.

При этом прочность клеточной стенки снижается и растущие бактерии гибнут.

К антибиотикам, нарушающим клеточную стенку бактерий, относятся:

1) бета-лактамные антибиотики;
2) гликопептидные антибиотики;
3) циклосерин;

4) бацитрацин;
5) производные фосфоновой кислоты.

Бета-лактамные антибиотики

Молекулы этих антибиотиков содержат бета-лактамное кольцо — лактонный цикл, включающий аминогруппу в бета-положении (бета-лактамины).

Бета-лактамные антибиотики ингибируют транспептидазы, участвующие в синтезе пептидогликана клеточной стенки бактерий и таким образом нарушают синтез пептидогликана. Кроме того, бета-лактамные антибиотики ингибируют ингибитор аутолизинов, которые в норме участвуют в расщеплении пептидогликана при делении клеток. При этом аутолизины активируются. Нарушение синтеза пептидогликана и активация аутолизинов приводят к разрушению клеточной стенки бактерий и лизису бактерий.

Среди бета-лактамных антибиотиков выделяют:
1) пенициллины;
2) цефалоспорины;
3) карбапенемы.

Пенициллины

В 1928 г. Alexander Fleming (Великобритания) обнаружил в чашке Петри с культурой стафилококков противомикробные свойства зеленой плесени *(Penicillium)*, выделил чистую культуру зеленой плесени и назвал ее пенициллином. В 1940 г. его соотечественники H. W. Florey и E. B. Chain получили действующее начало зеленой плесени и дали ему то же название — пенициллин. За открытие пенициллина и его терапевтического действия A. Fleming, H.W. Florey и E.B. Chain в 1945 г. получили Нобелевскую премию.

В 1942 г. пенициллин был получен в Советском Союзе З. В. Ермольевой.

В структуре пенициллина выделяют бета—лактамный цикл (лактонный цикл с аминогруппой в бета-положении) и тиазолидиновый цикл.

```
       O
       ‖               S
R—C—NH—CH—CH              C—CH3
        |  1  |    2     |  \CH3
   O=C———N————————CH
                   |
                  COOH
```

Различают биосинтетические (природные) и полусинтетические пенициллины.

К **биосинтетическим пенициллинам** относятся:
1) бензилпенициллины;
2) феноксиметилпенициллин.

Полусинтетические пенициллины делят на:
1) пенициллины, устойчивые к пенициллиназе (изоксазолиловые пенициллины);
2) пенициллины широкого спектра действия:

а) аминопенициллины,
б) карбоксипенициллины,
в) уреидопенициллины.

Бензилпенициллины

Бензилпенициллины нарушают связи между цепями пептидогликана клеточной стенки бактерий за счет:

1) ингибирования транспептидазы, которая способствует образованию пептидных мостиков, соединяющих цепи пептидогликана;
2) снижения активности ингибитора аутолизинов, необходимых для расщепления пептидогликана при делении бактериальных клеток *(рис. 82)*.

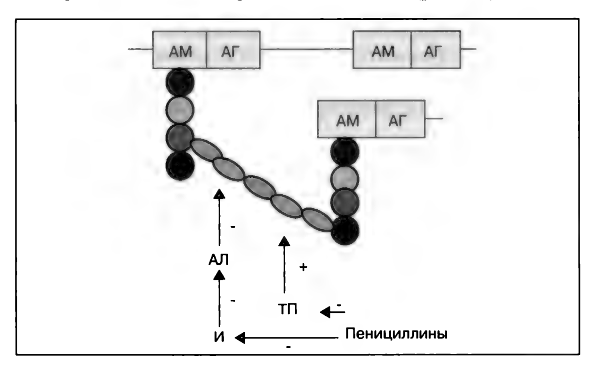


Рис. 82. Механизм действия пенициллинов

АМ — N-ацетилмурамат; АГ — N-ацетилглюкозамин; ТП — транспептидаза; АЛ — аутолизины; И — ингибитор аутолизинов.

В результате нарушается прочность клеточной стенки бактерий и происходит лизис растущих бактерий.

На большинство чувствительных к бензилпенициллинам бактерий эти антибиотики оказывают бактерицидное действие. У фекальных энтерококков отсутствуют аутолизины, и на эти возбудители бензилпенициллины оказывают бактериостатическое действие.

Бензилпенициллины действуют в основном на грамположительные микроорганизмы. Высокоэффективны (являются препаратами выбора) в отношении стрептококков, пневмококков, бледной трепонемы, палочек сибирской язвы, палочек дифтерии, листерий, возбудителей газовой гангрены и столбняка, болезни Лайма. Из грамотрицательных бактерий к бензилпенициллинам чувствительны гонококки и менингококки.

Бензилпенициллины действуют бактерицидно на некоторые штаммы стафилококков, однако большинство штаммов стафилококков (80—90%) приобрели устойчивость к бензилпенициллинам, так как стафиллококки этих штаммов вырабатывают β-лактамазу-1 (пенициллиназу) — фермент, который разрушает β-лактамный цикл молекулы бензилпенициллинов.

Не действуют бензилпенициллины на шигеллы, сальмонеллы, синегнойную палочку, гемофильную палочку, клебсиеллы, риккетсии, легионеллы, моракселлы, микоплазмы, хламидии, бактероиды, микобактерии туберкулеза.

В желудке бензилпенициллины разрушаются хлористоводородной кислотой, поэтому внутрь эти препараты не назначают, а вводят обычно внутримышечно.

Бензилпенициллины проникают в полость перикарда, плевральную полость, суставы через плаценту, но плохо проникают через гематоэнцефалический барьер (концентрация в спинномозговой жидкости — около 1% от концентрации в крови). Однако при воспалении мозговых оболочек (менингиты) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается и концентрация бензилпенициллинов в спинномозговой жидкости повышается до 5% от концентрации в крови.

Бензилпенициллины на 90% выделяются почками (секретируются в проксимальных канальцах почек), а также выделяются со слюной, с желчью, молоком.

В медицинской практике применяют в основном бензилпенициллин (натриевая соль бензилпенициллина), прокаина бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин. Указанные препараты выпускают во флаконах в виде сухого вещества, которое разводят перед введением и вводят внутримышечно. Бензилпенициллин (натриевую соль бензилпенициллина), кроме того, можно вводить внутривенно.

Дозируют препараты бензилпенициллина в ЕД или граммах (1 млн ЕД = 600 мг).

При внутримышечном введении препараты различаются по скорости наступления эффекта, концентрации в крови, длительности действия.

Бензилпенициллин (Benzylpenicillinum; натриевая соль бензилпенициллина) вводят чаще всего внутримышечно. После введения в крови быстро создается высокая концентрация препарата, которая удерживается около 4 ч.

Препарат особенно показан при острых бактериальных инфекциях — острых стрептококковых инфекциях (тонзиллит, эндокардит, рожа, скарлатина), крупозной пневмонии (вызывается пневмококками), абсцессах мозга, ЛОР-инфекциях, клещевом боррелиозе (болезнь Лайма), дифтерии, сибирской язве, лептоспирозе, газовой гангрене, остеомиелите и других инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами. При стрептококковом эндокардите, менингококковом менингите, сибирской язве препарат вводят внутривенно медленно или капельно.

Прокаина бензилпенициллин (Procaini benzylpenicillinum; прокаиновая соль бензилпенициллина; новокаиновая соль бензилпенициллина) после внутримышечного введения всасывается медленно; концентрация в крови ниже, чем при введении натриевой соли, однако продолжительность действия значительно больше — до 12 ч. Применяют прокаина бензилпенициллин в основном при хроническом течении заболеваний — при сифилисе (по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней), сибирской язве, дифтерии, инфекциях ротовой полости.

Бензатина бензилпенициллин (Benzatini benzylpenicillinum; бициллин-1, экстенциллин, ретарпен) после внутримышечного введения всасывается очень медленно; концентрация в крови невысокая; длительность действия препарата составляет (в зависимости от дозы) 1—2 недели. Применяют бензатина бензилпенициллин для лечения сифилиса. При лечении первичного сифилиса препарат вводят внутримышечно в дозе 2,4 млн ЕД 2—3 раза с интервалами в 1 неделю. Кроме того, бензатина бензилпенициллин применяют для профилактики се-

зонных обострений ревматизма, при стрептококковом тонзиллите, фарингите, роже, дифтерии.

Чтобы ускорить действие бензатина бензилпенициллина, к нему добавляют натриевую и прокаиновую соли бензилпенициллина (Бициллин-3) или только прокаиновую соль (Бициллин-5). Бициллин-3 вводят внутримышечно 1 раз в 6 дней, а бициллин-5 — 1 раз в 4 недели.

Бензилпенициллины в целом малотоксичны, но могут вызывать реакции гиперчувствительности — крапивницу, гипертермию, боли в суставах, сыпи, ангионевротический отек, анафилактический шок. Возможны гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит, нейтропения, тромбоцитопения. В больших дозах или при тяжелой почечной недостаточности бензилпенициллины могут вызывать энцефалопатию, судороги, кому.

Феноксиметилпенициллин

Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillinum) по спектру противомикробного действия сходен с бензилпенициллинами, но менее эффективен. В отличие от бензилпенициллинов, устойчив к действию хлористоводородной кислоты желудочного сока.

Назначают феноксиметилпенициллин внутрь 4 раза в сутки в тех случаях, когда нет необходимости срочного действия, — для профилактики сезонных обострений ревматизма, при хроническом стрептококковом тонзиллите, фарингите и др.

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе (антистафилококковые пенициллины; изоксазолиловые пенициллины)

Соединения этой группы содержат соединенный с лактамным циклом изоксазолиловый радикал, который мешает действию β-лактамазы стафилококков (β-лактамаза-1; пенициллиназа) на лактамный цикл. Поэтому эти соединения устойчивы к действию β-лактамазы стафилококков и оказывают на большинство стафилококков бактерицидное действие.

Первым препаратом данной группы был метициллин. Однако метициллин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, может вызывать интерстициальный нефрит и поэтому в настоящее время не используется.

Из группы изоксазолиловых пенициллинов применяют **оксациллин** (Oxacillin), **флуклоксациллин** (Flucloxacillin). Эти препараты по спектру противомикробного действия сходны с бензилпенициллинами, но менее эффективны. Существенным их отличием от бензилпенициллинов является эффективность в отношении стафиллококков, вырабатывающих пенициллиназу. Продолжительность действия препаратов — 4—6 ч.

Основным показанием к назначению указанных препаратов являются стафилококковые инфекции (пневмония, эндокардит, менингит, инфекции костей, суставов), устойчивые к бензилпенициллинам.

Назначают препараты внутрь; флуклоксациллин, кроме того, вводят внутривенно или внутримышечно.

Штаммы стафилококков, устойчивые к данным препаратам, называют метициллин-резистентными стафилококками. Препаратами выбора в отношении этих стафилококков являются ванкомицин, линезолид.

Пенициллины широкого (расширенного) спектра действия

В этой группе пенициллинов выделяют:

1) аминопенициллины;
2) карбоксипенициллины;
3) уреидопенициллины.

Аминопенициллины

Аминопенициллины — ампициллин, амоксициллин действуют на те же возбудители, что и бензилпенициллины (за исключением трепонем), а также на грамотрицательные возбудители — сальмонеллы, шигеллы, кишечную палочку, гемофильную палочку. По сравнению с бензилпенициллинами аминопенициллины более гидрофильны и легче проникают через поры наружной мембраны грамотрицательных бактерий.

Не действуют аминопенициллины на бледную трепонему, хламидии, бактероиды, синегнойную палочку.

Ампициллин (Ampicillin) при назначении внутрь лишь частично (на 30—50%) всасывается в кишечнике и поэтому эффективен при инфекциях желудочно-кишечного тракта. В качестве резервного препарата может применяться при бациллярной дизентерии, брюшном тифе. При назначении внутрь ампициллин может вызывать глоссит, стоматит, диарею, кандидамикоз кишечника. Ампициллин подвергается энтерогепатической циркуляции, поэтому в желчи создаются достаточно высокие его концентрации. Всосавшийся ампициллин выделяется почками.

При парентеральном введении (внутримышечно, внутривенно медленно или капельно) ампициллин может быть эффективен при септицемии, менингите, остром среднем отите, остром синусите, обострениях хронического бронхита, пневмонии, эндокардите, перитоните, инфекциях моче- и желчевыводящих путей, холецистите, остеомиелите, гинекологических инфекциях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. При листериозе (менингит, эндокардит, листериоз беременных, сепсис у новорожденных) ампициллин — препарат выбора. Продолжительность действия препарата — 6 ч.

Амоксициллин (Amoxicillin) хорошо всасывается в кишечнике (80—90%). Препарат назначают внутрь каждые 8 ч. При этом создаются достаточно высокие концентрации препарата в крови. В то же время концентрация препарата в кишечнике оказывается меньшей, чем при назначении ампициллина, поэтому при кишечных инфекция (шигеллез, сальмонеллез) амоксициллин обычно не используют.

Применяют амоксициллин при обострениях хронических бронхитов, пневмониях, менингитах, отитах, синуситах, инфекциях в зубоврачебной практике, инфекциях желчевыводящих путей (холецистит, холангит), мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит), остеомиелите, гонорее, гинекологических инфекциях (аднексит, эндометрит), клещевом боррелиозе (болезнь Лайма) у детей, для эрадикации *H. pylori*.

Побочные эффекты амоксициллина:

- тошнота, рвота;
- глоссит, стоматит;
- диарея;
- реакции гиперчувствительности (крапивница, сыпи, ангионевротический отек, анафилактические реакции, гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит);
- при больших дозах или почечной недостаточности — судорожные реакции.

Комбинированные препараты аминопенициллинов и ингибиторов β-лактамаз

Аминопенициллины не действуют на микроорганизмы, которые вырабатывают β-лактамазы (в частности, пенициллиназу). Поэтому аминопенициллины целесообразно назначать вместе с ингибиторами β-лактамаз.

Ингибиторы β-лактамаз — клавулановая кислота (Clavulanic acid), сульбактам (Sulbactam), тазобактам (Tazobactam) — имеют в своей структуре β-лактамный цикл и ковалентно связываются с рядом β-лактамаз. При этом происходит необратимое ингибирование β-лактамаз (указанные соединения называют суицидными ингибиторами β-лактамаз).

Клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам повышают активность аминопенициллинов в отношении стафилококков, гемофильной палочки, моракселл, гонококков, менингококков, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, анаэробов, включая *Bacteroides fragilis*. Применяют комбинированные препараты — амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам и др.

Амоксициллин + клавулановая кислота (Amoxicillin + clavulanic acid; амоксиклав, аугментин) эффективен в отношении кокков, гемофильной палочки, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, протея, легионелл, клебсиелл, анаэробных возбудителей (в том числе *B. fragilis*) и ряда других микроорганизмов. Не действует на синегнойную палочку.

Назначают препарат внутрь 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных, желче- и мочевыводящих путей, одонтогенных инфекциях (вызываются часто анаэробными возбудителями), остром и хроническом отитах, хроническом простатите, инфекциях костной ткани, суставов, кожи, мягких тканей. В тяжелых случаях препарат вводят внутривенно. Неосложненная гонорея может быть излечена одной инъекцией амоксиклава.

Сходными свойствами обладает **ампициллин + сульбактам** (Ampicillin + sulbactam; уназин); вводят внутримышечно, внутривенно.

Сультамициллин (Sultamicillin) — двойной эфир ампициллина и сульбактама. Применяют при пневмониях, бронхитах, отитах, синуситах, абсцессах, флегмонах, остеомиелите, перитоните, урологических и гинекологических инфекциях. Назначают внутрь, вводят внутримышечно, внутривенно.

Карбоксипенициллины

Карбенициллин (Carbenicillin), **тикарциллин** (Ticarcillin) по спектру действия сходны с аминопенициллинами. В отличие от аминопенициллинов, действуют на синегнойную палочку *(Pseudomonas aeruginosa)*. Карбенициллин и тикарциллин плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте и поэтому вводятся внутримышечно или внутривенно. Длительность действия — 5 ч.

Карфециллин (Carfecillin) — фенильный эфир карбенициллина; хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Препарат назначают внутрь 3 раза в сутки.

Карбоксипенициллины применяют чаще всего при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой (урологические инфекции, остеомиелит и др.).

Комбинированный препарат **тикарциллин + клавулановая кислота** (Ticarcillin + clavulanic acid; тиментин) проявляет активность в отношении возбудителей, вырабатывающих β-лактамазы. Вводят внутривенно.

Уреидопенициллины

Азлоциллин (Azlocillin; секуропен), **пиперациллин** (Piperacillin) — антибиотики широкого спектра действия. Эффективны в отношении штаммов синегнойной палочки, устойчивых к карбоксипенициллинам.

Применяют уреидопенициллины чаще всего при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой (пневмонии, инфекции желче- и мочевыводящих путей и др.). Азлоциллин вводят внутримышечно или внутривенно 3—4 раза в сутки; пиперациллин вводят внутримышечно.

Пиперациллин + тазобактам (Piperacillin + tazobactam; тазоцин) проявляет активность в отношении возбудителей, вырабатывающих β-лактамазы.

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины называют **антисинегнойными пенициллинами** и применяют в основном при заболеваниях, вызванных синегнойной палочкой.

Так же, как при применении бензилпенициллинов, побочные эффекты пенициллинов широкого спектра действия чаще всего проявляются реакциями гиперчувствительности — кожные высыпания, ангионевротический отек; возможны повышение температуры, артриты, поражения почек, анафилактический шок.

Цефалоспорины

Цефалоспорины — производные 4-аминоцефалоспорановой кислоты, выделенной из грибов Cephalosporium. По химической структуре имеют сходство с пенициллинами (содержат β-лактамный цикл); отличаются шестичленным циклом, содержащим серу, при β-лактамном цикле.

Цефалоспорины — бактерицидные антибиотики широкого спектра действия. Ингибируют транспептидазу и таким образом, препятствуя синтезу пептидогликана, уменьшают прочность клеточной стенки бактерий; при их действии происходит разрушение клеточной стенки и гибель бактерий.

Так же, как пенициллины, большинство цефалоспоринов малолипофильны и поэтому плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Проникновение цефалоспоринов в ЦНС повышается при воспалении мозговых оболочек. Некоторые цефалоспорины (цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон) проникают через гематоэнцефалический барьер и применяются при менингитах.

В связи с малой липофильностью цефалоспорины выделяются в основном (60—90%) в неизмененном виде почками. Это способствует их эффективности при инфекционных заболеваниях почек и мочевыводящих путей.

Цефоперазон в основном (70—80%) выделяется с желчью. Цефтриаксон выделяется частично (60%) почками, а частично (40%) с желчью.

Выделяют 4 поколения цефалоспоринов *(табл. 17)*.

Цефалоспорины I поколения — цефазолин (Cefazolin; кефзол), **цефалексин** (Cefalexin; кефлекс), **цефадроксил** (Cefadroxil) — действуют преимущественно на грамположительные бактерии: стафилококки (в том числе стафилококки, устойчивые к бензилпенициллинам), стрептококки, пневмококки, а также на кишечную палочку, *Proteus mirabilis*. Не влияют на бактероиды, синегнойную палочку. Цефазолин разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его вводят внутримышечно или внутривенно 2—4 раза в сутки. Цефалексин и цефадроксил хо-

Таблица 17. Основные препараты цефалоспоринов

Препараты	Пути введения	
	Внутримышечно	Внутрь
I поколение		
Цефазолин	+	—
Цефалексин	—	+
Цефадроксил	—	+
II поколение		
Цефуроксим	+	—
Цефокситин	+	—
Цефамандол	+	—
Цефаклор	—	+
III поколение		
Цефтазидим	+	—
Цефоперазон	+	—
Цефотаксим	+	—
Цефтриаксон	+	—
Цефиксим	—	+
IV поколение		
Цефипим		—

рошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и назначаются внутрь. Цефазолин применяют также в виде глазных капель.

Цефалоспорины II поколения — **цефуроксим** (Cefuroxime; зинацеф), **цефокситин** (Cefoxitin), **цефамандол** (Cefamandol), **цефаклор** (Cefaclor) — по сравнению с препаратами I поколения имеют более широкий спектр противобактериального действия. Более эффективны в отношении грамотрицательных бактерий. Высокоэффективны в отношении гемофильной палочки; действуют на менингококки, гонококки, клебсиеллы, моракселлы, шигеллы, сальмонеллы, протей. Цефокситин действует на бактероиды. Цефалоспорины II поколения не влияют на синегнойную палочку. Цефуроксим, цефокситин, цефамандол вводят внутримышечно или внутривенно в среднем 3 раза в сутки. Цефаклор и цефуроксима аксетил назначают внутрь.

Цефалоспорины III поколения — **цефтазидим** (Ceftazidime; фортум), **цефоперазон** (Cefoperazone), **цефотаксим** (Cefotaxime; клафоран), **цефтриаксон** (Ceftriaxone), **цефиксим** (Cefixime) — высокоэффективны в отношении гонококков, менингококков, гемофильной палочки, протея. Действуют на стрептококки, пневмококки (менее эффективны в отношении стафилококков), клебсиеллы, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы.

Цефтазидим (особенно) и цефоперазон (в меньшей степени) эффективны в отношении синегнойной палочки. Цефиксим назначают внутрь 1—2 раза в сутки; остальные препараты (за исключением цефтриаксона) вводят внутримышечно или внутривенно 2 раза в сутки. Цефтриаксон вводят 1 раз в сутки.

Применяют цефалоспорины III поколения для парентерального введения при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, при сепсисе, перитоните, раневых и ожоговых инфекциях, холецистите, инфекциях тазовых органов, кожи и мягких тканей, костей, суставов, половых путей, эндометрите, гонорее (неосложненная гонорея излечивается одной внутримышечной инъекцией цефтриаксона).

Цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон проникают через гематоэнцефалический барьер и применяются при менингитах. Цефтриаксон применяют при клещевом боррелиозе (болезнь Лайма), в качестве резервного препарата при лечении сифилиса. Цефтазидим применяют в виде глазных капель. Цефиксим (назначают внутрь) применяют при фарингите, тонзиллите, синусите, среднем отите, бронхите, инфекциях мочевыводящих путей.

Цефалоспорин IV поколения — цефепим (Cefepime; максипим) — цефалоспорин наиболее широкого спектра действия. Действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, резистентные к цефалоспоринам III поколения, — стафилококки, стрептококки, пневмококки, гемофильную палочку, моракселлы, клебсиеллы, менингококки, гонококки, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, протей, синегнойную палочку. Вводят цефепим внутримышечно или внутривенно 2 раза в сутки. Применяют цефепим при пневмониях, инфекциях желче- и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, гинекологических инфекциях, сепсисе, перитоните.

Побочные эффекты цефалоспоринов:
- аллергические реакции;
- головная боль, головокружение;
- тошнота, рвота, диарея;
- стоматит, глоссит;
- нарушения функции печени,
- возможна нефротоксичность (особенно при применении препаратов I поколения);
- лейкопения;
- флебиты при внутривенном введении.

Цефоперазон, цефамандол при употреблении этанола могут вызывать дисульфирам-подобные реакции; препятствуют действию витамина К и могут вызывать кровотечения.

Карбапенемы

Карбепенемы, в отличие от пенициллинов, содержат в тиазолидиновом цикле не S, а метильную группу. Устойчивы к большинству β-лактамаз. Препараты этой группы — имипенем, меропенем, эртапенем — антибиотики сверхширокого спектра действия. Действуют на большинство грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий.

Малоэффективны в отношении метициллин-резистентных стафилококков.

Карбапенемы неэффективны при назначении внутрь, поэтому их вводят внутривенно или внутримышечно.

Имепенем и меропенем практически не метаболизируются в печени и выводятся почками в неизмененном виде; эртапенем частично метаболизируется.

Применяют карбопенемы при тяжелых инфекционных заболеваниях, особенно при полимикробной резистентности и смешанных инфекциях, пневмониях, сепсисе, интраабдоминальных и гинекологических инфекциях, инфекциях желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей, суставов.

Имипенем (Imipenem) инактивируется дегидропептидазой проксимальных канальцев почек, поэтому назначается вместе с ингибитором дегидропептидазы — циластатином в виде комбинированного препарата **имепенем + циластатин** (Imepenem + cilastatin; тиенам). Имипенем действует на кокки, клебсиеллы, гемофильную палочку, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, протей, клостридии, бактероиды, синегнойную палочку и многие другие возбудители. Неэффективен имипенем в отношении хламидий, коринобактерий, микобактерий туберкулеза.

Комбинированный препарат имепенем + циластатин вводят внутривенно 3—4 раза в сутки (реже — внутримышечно 2 раза в сутки) при пневмониях, сепсисе, инфекциях брюшной полости, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей, костей, суставов.

Меропенем (Meropenem; меронем) по противобактериальному спектру сходен с имипенемом; не инактивируется дегидропептидазой. Хорошо проникает в большинство тканей, в том числе в цереброспинальную жидкость. Применяют меропенем (вводят внутривенно 3 раза в сутки) по тем же показаниям, что и имипенем, а также при менингитах.

Эртапенем (Ertapenem), в отличие от имипенема и меропенема, не активен в отношении синегнойной палочки. Действует более продолжительно; вводится внутримышечно 1 раз в сутки.

Побочные эффекты карбапенемов:
- тошнота, рвота;
- в больших дозах — нейтропения;
- нейротоксическое действие;
- судорожные реакции, связанные с блокадой рецепторов ГАМК.

Не рекомендуют применять у больных эпилепсией.

Другие бета-лактамные антибиотики

Азтреонам (Aztreonam) относится к монобактамам. Действует бактерицидно только на грамотрицательные аэробные бактерии: гонококки, менингококки, гемофильную, синегнойную и кишечную палочки, шигеллы, сальмонеллы, протей, клебсиеллы. При внутримышечном или внутривенном введении азтреонам может быть эффективен при пиелонефрите, цистите, уретрите, цервиците, простатите, гонорее, а также при сепсисе, менингите, пневмониях, инфекциях тазовых органов, костей, суставов, вызванных чувствительными к препарату бактериями.

Гликопептидные антибиотики

Гликопептидные антибиотики — ванкомицин, тейкопланин — нарушают синтез пептидогликана. Эти антибиотики образуют комплекс с D-ala-D-ala и препятствуют:

1) отсоединению блока N-ацетилмурамат—N—ацетилглюкозамин от пирофосфатного переносчика C_{55};
2) включению этого блока в структуру пептидогликана.

Ванкомицин (Vancomycin; ванкоцин) действует бактерицидно, преимущественно на аэробные и анаэробные грамположительные бактерии, в том числе на стрептококки, коринобактерии, стафилококки. Один из немногих антибиотиков, эффективных в отношении метициллин-резистентных стафилококков (препарат выбора). Высокоэффективен в отношении *Clostridium difficile* (возбудитель псевдомембранозного колита). На энтерококки действует бактериостатически.

Не чувствительны к ванкомицину грамотрицательные бактерии (кишечная, гемофильная и синегнойная палочки, легионеллы), а также микоплазмы, хламидии, микобактерии.

Ванкомицин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Вводят ванкомицин только внутривенно капельно (при быстром введении возможны флебиты); $t_{1/2}$ — 6—8 ч. Ванкомицин проникает в ЦНС, плевральную полость, перикард, синовиальную жидкость. Выделяется почками (90%) в неизмененном виде. Применяют ванкомицин при тяжелых стафилококковых и стрептококковых инфекциях (сепсис, пневмонии, абсцессы мозга, легких, менингит, стрептококковый эндокардит, перитонит, остеомиелит). Внутрь препарат назначают при псевдомембранозном колите.

Побочные эффекты ванкомицина:
- кожные высыпания;
- гипертермия;
- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- гиперемия кожи лица, шеи (высвобождение гистамина);
- нейтропения;
- нарушения функции почек;
- ототоксическое действие;
- флебиты при внутривенном введении.

Тейкопланин (Teicoplanin) обладает сходными свойствами с ванкомицином. Вводят внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки ($t_{1/2}$ — 100 ч) при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, костей, суставов, сепсисе, перитоните.

Циклосерин

Циклосерин (Cycloserine) — антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез пептидогликана. Циклосерин — структурный аналог D-аланина:

1) ингибирует аланинрацемазу и нарушает образование D-аланина из L-аланина;
2) ингибирует дипептидсинтетазу и нарушает образование дипептида D-ala — D-ala;
3) нарушает присоединение D-ala - D-ala к трипептиду, соединенному с N-ацетилмурамату.

Всасывается при назначении внутрь. Пик действия — 4 ч. Проникает в ЦНС. Выделяется с мочой (70% препарата в неизмененном виде).

Применяют циклосерин внутрь в основном при туберкулезе *(с. 455)*, а также при инфекциях мочевыводящих путей.

Побочные эффекты циклосерина:
- головная боль;
- раздражительность;
- депрессия;
- психотические реакции;
- периферические нейропатии;
- судороги.

Бацитрацин

Бацитрацин (Bacitracin) — полипептидный антибиотик. Нарушает синтез пептидогликана: ингибирует липидпирофосфатазу и препятствует восстановлению активности (дефосфорилированию) пирофосфатного переносчика C_{55} после реализации его транспортной функции.

Действует преимущественно на грамположительные микроорганизмы, в том числе на стафилококки, продуцирующие пенициллиназу. Эффективен в отношении гонококков, менингококков, гемофильной палочки, бледной трепонемы, *Clostridium difficile*.

Не действует на бактерии кишечной группы (шигеллы, сальмонеллы), синегнойную палочку, *Nocardia asteroides*. Высокотоксичен (нефротоксичен).

В сочетании с неомицином (препарат Банеоцин в виде мази) обладает широким спектром противомикробного действия и применяется при различных бактериальных инфекциях кожи, ожогах, после хирургических вмешательств.

Производные фосфоновой кислоты

Фосфомицин (Fosfomycin) нарушает синтез пептидогликана. Эффективен в основном в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная и синегнойная палочка, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae), и в меньшей степени — в отношении стафилококков, стрептококков, Enterococcus faecalis. Выделяется в неизмененном виде почками. Применяют фосфомицин внутрь при инфекциях мочевыводящих путей (цистит, уретрит), послеоперационных инфекциях мочевого пузыря.

44.2. Средства, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны

Полимиксины

Полимиксины — пептидные антибиотики; обладают свойствами, сходными со свойствами катионных детергентов. Взаимодействуют с фосфолипидами цитоплазматической мембраны микроорганизмов, разрушают фосфолипиды и повышают проницаемость мембраны для ионов Na^+, K^+. Оказывают бактерицидное действие.

Действуют избирательно на грамотрицательные бактерии: кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, синегнойную палочку, клебсиеллы, гемофильную палочку, а также на холерный вибрион.

Не влияют на грамположительные кокки, клостридии, коринобактерии, бруцеллы, протей, анаэробы.

При назначении внутрь не всасываются. При парентеральном введении могут оказывать нейротоксическое и нефротоксическое действие, затруднять нервно-мышечную проводимость.

Применяют полимиксины в основном местно, при инфекциях глаз, ушей, кожи.

Так как полимиксины мало всасываются в желудочно-кишечном тракте, их назначают внутрь при инфекционных заболеваниях кишечника, для санации кишечника перед хирургической операцией.

Полимиксин В (Polymyxin B; колистин) назначают внутрь при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

В виде глазных капель полимиксин В используют при конъюнктивите, кератите. Местно препарат применяют при отите, синусите, гайморите, остеомиелите, ожогах, пролежнях.

По показаниям полимиксин В вводят внутримышечно или внутривенно при пневмонии, менингите, сепсисе.

Побочные эффекты полимиксина В при парентеральном введении:

- нейротоксическое действие (спутанность сознания, парестезии, атаксия);
- нефротоксическое действие (протеинурия);
- нарушение нервно-мышечной передачи (действие на ионные каналы концевой пластинки волокон скелетных мышц; неостигмин не восстанавливает передачу).

Полимиксин В противопоказан при миастении.

Полимиксин М (Polymyxin M) применяют местно в виде линимента в тампонах, повязках при поражениях, вызыванных синегнойной палочкой. Внутрь назначают для санации кишечника перед операцией.

44.3. Антибиотики, нарушающие синтез белков

В синтезе белков на рибосомах микроорганизмов, состоящих из 30S и 50S субъединиц (у человека — 60S и 40S субъединиц; единицы седиментации), различают следующие стадии:

1) **инициация** — присоединение аминокислот к мРНК с помощью тРНК (триплет антикодона тРНК взаимодействует с кодоном мРНК);
2) **элонгация** — присоединение тРНК с новой аминокислотой к кодону мРНК в месте А (ацил) рибосомы;
3) **транспептидация** — присоединение уже образованного пептида из места Р (пептидил) к новой аминокислоте в месте А рибосомы;
4) **транслокация** — в связи с движением рибосомы по мРНК образовавшийся пептид перемещается из места А в место Р; тРНК отсоединяется *(рис. 83)*.

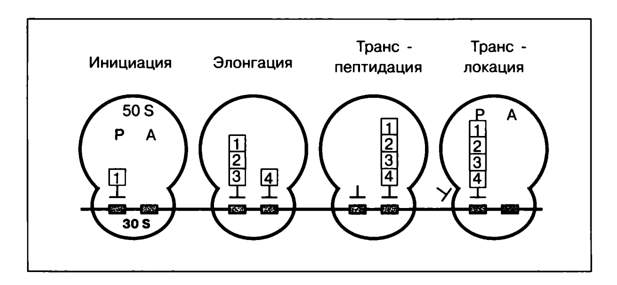


Рис. 83. Основные этапы синтеза белка на рибосомах

К антибиотикам, нарушающим синтез белков, относятся аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

Аминогликозиды нарушают правильное присоединение новой аминокислоты. Тетрациклины препятствуют соединению антикодона тРНК с кодоном мРНК. Хлорамфеникол нарушает транспептидацию. Макролиды и линкозамиды влияют на процессы транслокации и могут конкурировать между собой (при этом их антибактериальное действие ослабляется).

Аминогликозиды

Аминогликозиды — антибиотики широкого спектра действия. Действуют на грамотрицательные и некоторые грамположительные бактерии. Не действуют на метициллин-резистентные стафилококки.

Аминогликозиды плохо проникают через порины клеточной стенки бактерий. Антибиотики (в частности, пенициллины), нарушающие целостность клеточной стенки, облегчают проникновение аминогликозидов в бактериальную клетку.

Через цитоплазматическую мембрану бактерий аминогликозиды проникают путем кислородзависимого активного транспорта (поэтому неэффективны в отношении анаэробных бактерий).

Проникая в цитоплазму бактериальной клетки, аминогликозиды воздействуют на 30-ю субъединицу рибосом. Нарушают начальные этапы синтеза белка на рибосомах бактерий. Аминогликозиды нарушают правильное считывание мРНК. В результате в месте А *(рис. 83)* присоединяются другие аминокислоты и образуются «неправильные» (нефункциональные) белки, которые оказывают повреждающее влияние на цитоплазматическую мембрану.

В более высоких дозах аминогликозиды нарушают образование полисом. Под влиянием аминогликозидов полисомы разделяются на отдельные рибосомы (моносомы), которые не способны двигаться по мРНК.

Таким образом, при действии аминогликозидов нарушается:

1) проницаемость цитоплазматической мембраны;
2) синтез белков бактерий.

Действие аминогликозидов бактерицидно.

Аминогликозиды — высокополярные соединения (поликатионы). Практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте, поэтому вводятся внутримышечно или внутривенно. Не проникают через гематоэнцефалический барьер. Проникают в стекловидное тело глаз. Проникают через плаценту. В высоких концентрациях определяются в секретах желез, плевральной жидкости, в суставах.

Аминогликозиды мало метаболизируются в организме; 50—60% выделяется почками в неизмененном виде. Это способствует эффективности аминогликозидов при инфекционных заболеваниях почек и мочевыводящих путей. В то же время при почечной недостаточности токсическое действие аминогликозидов (ототоксичность, нефротоксичность) усиливается.

Применяют аминогликозиды в основном при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными к аминогликозидам микроорганизмами (сепсис, перитонит, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, раневые и ожоговые инфекции).

Выделяют следующие поколения аминогликозидов:

- I поколение — стрептомицин, канамицин, неомицин;
- II поколение — гентамицин, тобрамицин;
- III поколение — амикацин, нетилмицин.

Стрептомицин (Streptomycin) — первый из открытых антибиотиков, эффективный в отношении микобактерий туберкулеза. За открытие стрептомицина S. A. Waksman (США) в 1952 г. получил Нобелевскую премию. Он же ввел термин «антибиотик».

Стрептомицин оказался также высокоэффективным лекарственным средством при чуме, туляремии, бруцеллезе. Эффективен в отношении кокков (пневмококки относительно устойчивы), гемофильной палочки, клебсиелл, шигелл, сальмонелл. Устойчивы к стрептомицину анаэробы,

спирохеты, риккетсии, синегнойная палочка. Применяют стрептомицин при туберкулезе *(с. 445)*, туляремии, чуме (вместе с доксициклином), бруцеллезе, а также при пневмониях, хронических осложненных инфекциях мочевыводящих путей. Вводят внутримышечно или внутривенно.

Канамицин (Kanamycin) применяют при устойчивости микобактерий туберкулеза к стрептомицину.

Неомицин (Neomycin) в связи с более высокой токсичностью применяют только местно. Препарат не всасывается при энтеральном введении и может назначаться внутрь при энтеритах, а также для подавления микробной флоры кишечника перед хирургическими операциями.

Из **аминогликозидов II поколения** наиболее часто применяют гентамицин.

Гентамицин (Gentamicin) эффективен в отношении стафилококков, энтерококков, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, протея, палочки туляремии, бруцелл. В отличие от препаратов I поколения, гентамицин и другие препараты II поколения действуют на синегнойную палочку. Устойчивы к гентамицину анаэробные бактерии, менингококки, бледная трепонема, микоплазмы, хламидии, легионеллы. Гентамицин малоэффективен при туберкулезе. Вводят гентамицин внутримышечно или внутривенно (медленно или капельно; $t_{1/2}$ гентамицина — 2—3 ч); 50—60% неизмененного гентамицина выводится почками.

Применяют гентамицин при пневмониях, абсцессе легкого, сепсисе, перитоните, эндокардите, вызванном энтерококками (совместно с бензилпенициллином), остром холецистите и холангите, остром и хроническом пиелонефрите, цистите, простатите, гнойных инфекциях кожи, мягких тканей, костей (остеомиелит), суставов, при раневых и ожоговых инфекциях, вызванных чувствительными к гентамицину микроорганизмами.

Наружно гентамицин применяют при пиодермиях, инфицированных ранах, а также в глазной практике при блефарите, конъюнктивите в виде глазных капель (по 1 капле 4—6 раз в день).

Побочные эффекты гентамицина:

- снижение слуха;
- вестибулярные нарушения;
- тошнота, рвота;
- нарушения функции печени;
- протеинурия, мышечная слабость;
- лейкопения;
- кожные сыпи.

Противопоказан гентамицин при миастении.

Тобрамицин (Tobramycin) сходен по свойствам и применению с гентамицином. Более эффективен в отношении синегнойной палочки. В виде препарата Тобрекс применяется в качестве глазных капель при блефарите, конъюнктивите, кератоконъюнктивите, иридоциклите.

Аминогликозиды III поколения — амикацин, нетилмицин — сходны по спектру действия с гентамицином и тобрамицином. Эффективны в отношении бактерий, устойчивых к аминогликозидам I и II поколений.

Амикацин (Amikacin) — аминогликозид наиболее широкого спектра действия; применяется при неэффективности гентамицина. Эффективен в отношении микобактерий туберкулеза.

Накапливается в межклеточной жидкости, выводится почками с высокой концентрацией в моче. Применяют амикацин при пневмониях, абсцессе легких, эндокардитах, инфекциях почек и мочевыводящих путей, остеомиелите, ожоговой инфекции, комплексном лечении туберкулеза. Вводят внутримышечно или внутривенно капельно.

Нетилмицин (Netilmycin) сходен по свойствам с амикацином.

Из других аминогликозидов в медицинской практике применяют сизомицин, паромомицин, фрамицетин.

Сизомицин (Sisomycin) вводят внутримышечно или внутривенно при инфекциях желче- и мочевыводящих путей, при пневмониях, менингите, перитоните, сепсисе, инфекционных артритах, остеомиелите.

Паромомицин (Paromomycin) плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Назначают внутрь при гастроэнтеритах, энтероколите, сальмонеллезе, шигеллезе, амебиазе, лямблиозе, а также при подготовке к операциям на кишечнике.

Фрамицетин (Framycetin) — препарат для местного применения. В виде спрея для носа применяют при ринитах, ринофарингитах, синуситах.

Побочные эффекты аминогликозидов:

- **нефротоксическое действие** (поражение почечных канальцев) при длительном применении (гентамицин > тобрамицин > амикацин = стрептомицин, нетилмицин);
- **ототоксическое действие** (необратимые нарушения чувствительных клеток улитки и вестибулярного аппарата):
  - **нарушения слуха** чаще вызывают амикацин, нетилмицин, тобрамицин;
  - **вестибулярные нарушения** (головокружения, атаксия, нарушение равновесия) чаще вызывают амикацин, стрептомицин, гентамицин; ототоксическое действие аминогликозидов значительно усиливается при совместном применении с петлевыми диуретиками (фуросемид и др.), которые также обладают ототоксическими свойствами;
  - **нарушения нервно-мышечной передачи** (препятствуют входу ионов Ca^{2+} в окончания двигательных нервных волокон при деполяризации пресинаптической мембраны); могут усиливать действие курареподобных средств;
  - **аллергические реакции.**

Противопоказаны аминогликозиды при миастении.

Аминоциклитолы

Спектиномицин (Spectinomycin; тробицин) — антибиотик широкого спектра действия. Сходен по химической структуре с аминогликозидами, однако отличается от них по механизму действия. Нарушает синтез белков на стадии транслокации, не влияя (в отличие от аминогликозидов) на правильное считывание кодона мРНК. Действует бактериостатически. Особенно эффективен (действует бактерицидно) в отношении *Neisseria gonorrhoeae*. Почти полностью (90%) выводится почками в неизмененном виде.

Применяют спектиномицин только для лечения урогенитальной гонореи у мужчин и женщин. Неосложненная гонорея (острый уретрит, проктит, цервицит) может быть излечена одной внутримышечной инъекцией спектиномицина.

Стрептограмины

Хинупристин (Quinupristin) и **дальфопристин** (Dalfopristin) нарушают синтез белков, действуя на 50S субъединицу рибосом и ингибируя пептидилтрансферазу. По отдельности эти препараты малоэффективны, но при совместном применении бактерицидны в отношении грамположительных бактерий, в частности метициллин-резистентных стафилококков, ванкомицин-резистентных энтерококков, стрептококков и стафилококков. Дальфопристин изменяет структуру рибосом, повышая связывание с рибосомами хинупристина.

Комбинированный препарат этих соединений вводят внутривенно при инфекциях, вызванных энтерококками и стафилококками, устойчивыми к ванкомицину. Препарат эффективен при инфекциях, вызванных гемофильной палочкой, моракселлой, микоплазмами, легионеллами, хламидиями. Не действует на синегнойную палочку.

Побочные эффекты:

- флебиты;
- артралгии;
- миалгии.

Тетрациклины

Тетрациклины (содержат в своей химической структуре 4 конденсированных цикла) — антибиотики широкого спектра действия. Нарушают синтез белков на рибосомах бактерий. Действуют на 30S субъединицу рибосом; препятствуют присоединению в месте А транспортной РНК (тРНК) с очередной аминокислотой, нарушая таким образом процесс элонгации. Действие тетрациклинов бактериостатическое.

Тетрациклины хорошо проникают внутрь клеток и действуют на внутриклеточные микроорганизмы — хламидии, легионеллы, микоплазмы, риккетсии.

Тетрациклины (чаще всего доксициклин) — препараты выбора при риккетсиозах (сыпной тиф и др.), бруцеллезе (совместно с гентамицином или рифампицином), холере, чуме, хламидиозе легких и мочеполовой системы, инфекциях, вызванных микоплазмой или уреаплазмой, болезни Лайма (клещевой боррелиоз).

Тетрациклины — препараты резерва при сифилисе, гонорее, сибирской язве, иерсиниозе, шигеллезе, амебиазе.

Эффективны в отношении кокков, гемофильной палочки, клебсиелл, легионелл, кишечной палочки, *H. pylori*, сальмонелл, возбудителей туляремии, а также плазмодиев малярии.

Не действуют на синегнойную палочку, бактероиды, протей, метициллин-резистентные стафилококки.

Тетрациклины всасываются при назначении внутрь (тетрациклин на 60%, доксициклин — почти полностью). Молоко, антацидные средства, препараты железа могут задерживать всасывание тетрациклинов, так как тетрациклины образуют хелатные соединения с ионами Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Fe^{2+}.

В связи с образованием хелатных соединений с ионами Ca^{2+} тетрациклины депонируются в костной ткани, а также в ткани зубов и могут нарушать их развитие. Тетрациклины нельзя назначать детям до 8 лет, беременным и кормящим женщинам.

Доксициклин (Doxycycline; вибрамицин) назначают внутрь при риккетсиозах (сыпной тиф и др.), инфекциях, вызванных хламидиями (трахома, пситтакоз, урогенитальный хламидиоз), бруцеллезе, чуме, холере, клещевом боррелиозе (болезнь Лайма), инфекциях дыхательных путей (пневмонии, обострении хронического бронхита), желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а также при сибирской язве, малярии в качестве резервного препарата — при сифилисе.

В кишечнике всасывается почти полностью (около 90%). Длительность действия — 12 ч (назначают 2 раза в сутки). Выводится почками в виде неактивных метаболитов. Препарат вводят также внутривенно.

Побочные эффекты доксициклина:

- диспепсические расстройства;
- головная боль;
- нарушения зрения;
- гепатотоксическое действие;
- фотосенсибилизация кожи;
- кандидамикоз кишечника;
- возможен псевдомембранозный колит.

Тетрациклин (Tetracycline) назначают внутрь по тем же показаниям, что и другие тетрациклины. Длительность действия — 6 ч (назначают 4 раза в сутки). Местно при конъюнктивитах, блефаритах применяют глазную тетрациклиновую мазь (закладывают за веко 2—3 раза в день).

Окситетрациклин (Oxytetracycline) назначают внутрь или внутримышечно при пневмониях, бронхитах, ангинах, холецистите, пиелонефрите, кишечных инфекциях, эндометрите, простатите, а также при риккетсиозах, сифилисе, гонорее, бруцеллезе. Местно в виде мази окситетрациклин применяют при конъюнктивите, блефарите, трахоме.

Побочные эффекты тетрациклинов:

- тошнота, рвота, глоссит;
- кандидамикоз ротовой полости, кишечника, влагалища (связан с подавлением нормальной микрофлоры);
- диарея;
- нарушения функции печени;
- кожные высыпания, фотосенсибилизация, аллергические реакции;
- возможны нарушения сетчатки глаз, функции костного мозга (анемия, нейтропения).

Тетрациклины депонируются в костной ткани, поэтому в раннем возрасте возможны нарушения развития костной ткани и зубов; тетрациклины не рекомендуют назначать детям до 8 лет, беременным и кормящим женщинам. При длительном применении тетрациклинов возможно угнетение активности макрофагов и снижение иммунитета.

Тетрациклины, нарушая синтез белков бактерий, замедляют их рост и поэтому могут ослаблять действие пенициллинов, которые действуют бактерицидно на растущие бактерии.

Хлорамфеникол

Хлорамфеникол (Chloramphenicol; левомицетин) — антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белков на рибосомах бактерий. Действует на 50S субъединицу рибосом; инги-

бирует пептидилтрансферазу и таким образом препятствует транспептидации — переносу пептидной цепи из места Р в место А для присоединения к новой аминокислоте *(рис. 83)*. На большинство чувствительных микроорганизмов действует бактериостатически.

Высокоэффективен (действует бактерицидно) в отношении менингококков, гемофильной палочки (в том числе резистентной к другим антибиотикам). Эффективен в отношении шигелл, сальмонелл, риккетсий, бруцелл, клостридий, хламидий, микоплазм, стрептококков, стафилококков, не продуцирующих пенициллиназу. Действует на *B. fragilis*, протей.

Устойчив к хлорамфениколу синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, стафилококки, продуцирующие пенициллиназу.

Назначают хлорамфеникол внутрь (препарат почти полностью всасывается в кишечнике); максимальный эффект через 2 ч; $t_{1/2}$ — 2 ч.

В тяжелых случаях хлорамфеникол вводят внутривенно. Хлорамфеникол проникает через гематоэнцефалический барьер; концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляет примерно 60% от концентрации в плазме крови. В печени хлорамфеникол подвергается глюкуронированию под влиянием глюкуронилтрансферазы. Примерно 10% неизмененного хлорамфеникола выделяется с мочой.

Применяют хлорамфеникол при менингитах в случае невозможности использовать пенициллины, при инфекциях, вызыванных гемофильной палочкой (если нельзя применить цефалоспорины III поколения). До появления фторхинолонов левомицетин был препаратом выбора при лечении брюшного тифа. В настоящее время левомицетин — препарат резерва при брюшном тифе и паратифах, бациллярной дизентерии, сыпном тифе и других риккетсиозах, холере, чуме, бруцеллезе, туляремии, хламидиозе.

В виде глазных капель раствор хлорамфеникола применяют при конъюнктивитах, блефаритах (по 1 капле 4—6 раз в день).

Применение хлорамфеникола ограничено его угнетающим влиянием на кроветворение в костном мозге (возможны лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия). Другие побочные эффекты:

- суперинфекции (орофарингеальный кандидамикоз, стафилококковый энтероколит);
- стоматит, глоссит;
- сыпи;
- неврит зрительного нерва, энцефалопатия.

Противопоказан хлорамфеникол новорожденным детям в связи с недостаточной в этом возрасте системой глюкуронирования хлорамфеникола; может вызывать у них «серый синдром» — цианоз, нерегулярное дыхание, сосудистый коллапс, рвоту, диарею (жидкий зеленый стул), вздутие живота, гипотермию, пепельно-серый цвет кожи; смертность — 40%.

Хлорамфеникол ингибирует синтез микросомальных ферментов печени и поэтому может усиливать и удлинять действие лекарственных веществ, которые инактивируются этими ферментами. Так, хлорамфеникол увеличивает период полуэлиминации варфарина, фенитоина.

Хлорамфеникол, нарушая синтез белков бактерий, замедляет их рост и поэтому может ослаблять действие пенициллинов, которые действуют бактерицидно на растущие бактерии.

Макролиды

Макролиды — макроциклические соединения. К 14-членным макролидам относятся эритромицин и кларитромицин, к 15-членным — азитромицин (относится к азалидам), к 16-членным — джосамицин, спирамицин.

Макролиды действуют на 50S субъединицу рибосом и нарушают транслокацию — конечный этап синтеза белков на рибосомах бактерий (перемещение образованного пептида из места А в место Р в связи с движением рибосомы по мРНК — *рис. 83*). Могут конкурировать с линкозамидами за связывание с рибосомами; при этом действие антибиотиков взаимно ослабляется. Поэтому применять макролиды совместно с линкозамидами не рекомендуется.

На большую часть чувствительных микроорганизмов макролиды действуют бактериостатически, на некоторые — бактерицидно. Хорошо проникают в клетки организма, зараженные бактериями. Концентрации макролидов в клетках значительно превосходят их концентрации в плазме крови.

Макролиды эффективны в отношении ряда внутриклеточных возбудителей инфекций (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, легионеллы). Действуют на кокки, гемофильную палочку, палочки дифтерии и сибирской язвы, боррелии, бледную трепонему, *H. pylori*.

Макролиды не проникают через гематоэнцефалический барьер, в синовиальную жидкость.

К макролидам устойчивы кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, синегнойная палочка, клебсиеллы, возбудители чумы, туляремии, *B. fragilis*, метициллин-резистентные стафилококки.

Применяют макролиды при инфекциях ЛОР-органов, пневмониях, вызыванных хламидиями, микоплазмами, легионеллами, при инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Рокситромицин и кларитромицин назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки для эрадикации *H. pylori*.

Азитромицин высокоэффективен при уретральном хламидиозе.

Эритромицин (Erythromycin) оказывает бактерицидное действие в отношении стрептококков, пневмококков, бактериостатическое — в отношении стафилококков, гонококков, менингококков, гемофильной палочки, хламидий, микоплазм, легионелл, бледной трепонемы. К эритромицину устойчивы кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, синегнойная палочка.

Препарат всасывается при назначении внутрь, однако биодоступность препарата низкая (35%). Распределяется в тканях (кроме ЦНС); проникает в предстательную железу, через плаценту. Как и другие макролиды, эритромицин хорошо проникает внутрь клеток тканей; концентрация препарата в клетках примерно в 13 раз выше, чем его концентрация в плазме крови. Концентрируется в печени, выделяется в основном с желчью. Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) — 90 мин. Продолжительность действия — 6 ч.

Эритромицин — препарат выбора при инфекциях дыхательных путей, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазмы, легионеллы), пневмококками, стрептококками, при инфециях мочеполовых путей (простатит, эпидидимит, цервицит, уретрит), вызыванных хламидиями, уреаплазмами. Применяют эритромицин при пневмониях, ЛОР-инфекциях, болезни легионеров, трахоме, коклюше, дифтерии; в качестве резервного препарата — при скарлатине, бруцеллезе, гонорее, сифилисе.

Назначают эритромицин внутрь 4 раза в сутки. В виде глазной мази применяют при конъюнктивитах, блефаритах (закладывают за веко 2 раза в день). Возможно внутримышечное введение эритромицина.

Побочные эффекты эритромицина:
- эпигастральный дистресс;
- тошнота, рвота, диарея;
- транзиторное снижение слуха;
- холестатическая желтуха;
- оппортунистические инфекции кишечника.

Кларитромицин (Clarithromycin; клацид) — 6-метокси-эритромицин. По сравнению с эритромицином, более эффективен в отношении гемофильной палочки. Создает более высокие внутриклеточные концентрации и более эффективен в отношении хламидий, легионелл, моракселл, микоплазм, а также возбудителя болезни Лайма *(Borrelia burgdorferi)*. Действует на пневмококки, стрептококки, гонококки, гемофильную палочку, моракселлы, *H. pylori*. Хорошо проникает в макрофаги, нейтрофилы. Выделяется с мочой (40%) в виде метаболитов.

Назначают кларитромицин внутрь или внутривенно 2 раза в сутки ($t_{1/2}$ — 4—5 ч) при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также при инфекциях кожи и мягких тканей.

Побочные эффекты кларитромицина:
- тошнота;
- диарея;
- дозозависимая глухота.

Рокситромицин (Roxithromycin; рулид) назначают внутрь 1—2 раза в сутки при тонзиллите, фарингите, синусите, среднем отите, инфекциях полости рта, бронхитах, пневмониях, инфекциях мочеполовой системы, вызванных хламидиями, уреаплазмой, при инфекциях кожи (рожа, фурункулы, пиодермия), а также при дифтерии, коклюше. Урогенитальный хламидиоз излечивают рокситромицином в 100% случаев. Концентрации рокситромицина в нейтрофилах и макрофагах выше, чем в плазме, соответственно в 34 и 16 раз.

Азитромицин (Azithromycin; сумамед) — азалид (включение нитро- (азо-) группы в макролидный цикл). По сравнению с эритромицином, менее эффективен в отношении стафилококков, однако имеет более широкий спектр противомикробного действия. Более эффективен в отношении гемофильной палочки, легионелл. Высокоэффективен в отношении токсоплазм. Эффективен в отношении пневмококков, гонококков, моракселл, хламидий, микоплазм, уреаплазм, бледной трепонемы, *H. pylori*, возбудителей коклюша *(Bordetella pertussis)*, газовой гангрены, болезни Лайма *(Borrelia burgdoferi)*. Концентрация азитромицина в фагоцитах в 40 раз выше его концентрации в крови. Азитромицин выделяется в активной форме с желчью.

Назначают азитромицин внутрь 1 раз в сутки ($t_{1/2}$ — 48 ч) при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-инфекциях (ангина, тонзиллит, синусит, средний отит), инфекциях нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), вызванных пневмококками, гемофильной палочкой, хламидиями, микоплазмами, при скарлатине, болезни Лайма, уретрите, вызванном хламидиями, микоплазмами, уреаплазмами, цервиците, гонорее, инфекциях кожи и мягких тканей, для эрадикации *H. pylori*.

Побочные эффекты азитромицина:
- тошнота;
- диарея;
- дозозависимая глухота.

Противопоказан азитромицин при беременности, лактации, детям до 12 лет, при тяжелых нарушениях функции печени, почек.

Мидекамицин (Midecamycin; макропен) назначают внутрь при инфекциях дыхательных и мочеполовых путей, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидии, моракселлы, микоплазмы, уреаплазмы, легионеллы), а также при стрептококковой, стафилококковой инфекции, для лечения и профилактики дифтерии и коклюша, при инфекциях желудочно-кишечного тракта, вызванных *Campylobacter* spp. Препарат эффективен в отношении *H. pylori.*

Спирамицин (Spiramycin; ровамицин) обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом и нарушает синтез белков. Оказывает бактериостатическое действие. Назначают спирамицин внутрь или внутривенно при пневмониях, вызыванных хламидиями, легионеллами, микоплазмами, при обострениях хронического бронхита, заболеваниях ЛОР-органов (тонзиллит, синусит, отит), инфекциях мочеполовой системы (в том числе при хламидиозе), инфекционных артритах, остеомиелите, инфекциях кожи и мягких тканей.

Джосамицин (Josamycin; вильпрафен) назначают внутрь. Эффективен в отношении *Chlamidia trachomatis, Chlamidia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila, Treponema pallidum*, а также в отношении стрептококков, пневмококков, стафилококков, гонококков, менингококков, палочки дифтерии, возбудителя газовой гангрены. Особенно в высоких концентрациях определяется в ткани легких.

Применяют джосамицин при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит), при дифтерии (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), при хламидийных, уреаплазменных инфекциях мочеполовой системы, а также при сифилисе в случаях невозможности применения препаратов бензилпенициллина.

Линкозамиды

Линкозамиды сходны по механизму действия с макролидами. Действуют на 50S субъединицу хромосом, нарушают процесс транслокации. Действуют преимущественно на грамположительные микроорганизмы в основном бактериостатически. Эффективны в отношении аэробных грамположительных бактерий — стафилококков (в том числе продуцирующих пенициллиназу), стрептококков, пневмококков, а также в отношении клостридий, микоплазм. Эффективны в отношении анаэробных возбудителей (особенно *Bacteroides fragilis*). Резистентность бактерий к линкозамидам вырабатывается медленно. Линкозамиды хорошо проникают в костную ткань. Не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Устойчивы к линкозамидам метициллин-резистентные стафилококки, большинство грамотрицательных бактерий, грибы, вирусы, простейшие.

Линкомицин (Lincomycin) эффективен в отношении грамположительных кокков, в том числе стафилококков, продуцирующих пенициллиназу. Высокоэффективен в отношении бактероидов. Малоактивен в отношении менингококков и гонококков. Не действует линкомицин на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, легионеллы, синегнойную палочку, хламидии. Устойчивы к линкомицину трихомонады, грибы *Candida.*

В желудочно—кишечном тракте линкомицин всасывается неполностью - 25—40%. Депонирутся в высокой концентрации в костной ткани. Выводится с желчью, мочой. Назначают линкомицин внутрь, внутримышечно, внутривенно и местно в виде мази.

Показания к применению линкомицина — сепсис, остеомиелит, инфекционные заболевания челюстей, септический эндокардит, пневмонии, абсцесс легкого, рожистое воспаление, отиты.

Побочные эффекты линкомицина:

- тошнота, рвота;
- глоссит, стоматит;
- диарея;
- нарушения функции печени;
- кожные высыпания;
- нейтропения, тромбоцитопения.

При назначении линкомицина внутрь возможен кандидамикоз кишечника и псевдомембранозный колит (вызывается *Clostridium difficile*), связанные с подавлением нормальной микрофлоры кишечника (при диарее прием препарата следует прекратить). Для лечения псевдомембранозного колита применяют метронидазол, ванкомицин.

В связи с выраженными побочными эффектами линкомицин все чаще заменяют менее токсичным клиндамицином.

Клиндамицин (Clindamycin; далацин С) — производное линкомицина; в 2—10 раз более активен. На грамположительные кокки действует бактерицидно, на бактроиды — бактериостатически. При назначении внутрь всасывается 90% препарата. Продолжительность действия клиндамицина — 6 ч. Выделяется почками и с желчью (10% в неизмененном виде). По сравнению с линкомицином меньше раздражает желудочно-кишечный тракт, реже вызывает псевдомембранозный колит и другие побочные эффекты.

Назначают клиндамицин внутрь 4 раза в сутки при септическом эндокардите, инфекционных заболеваниях ЛОР-органов, костной ткани, суставов, флегмонах челюсти, органов брюшной полости, вызванных чувствительными микроорганизмами. При септицемии, пневмонии, абсцессе легких, перитоните препарат вводят внутримышечно или внутривенно капельно. При стафилококковом конъюнктивите клиндамицин назначают в виде глазных капель. При гнойно-воспалительных заболеваниях кожи наружно применяют гель с клиндамицином; при вагинальных инфекциях — вагинальный крем.

44.4. Средства, нарушающие синтез РНК

Рифамицин В (Rifamycin В) и его полусинтетические производные — рифампицин и рифабутин — образуют комплекс с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и таким образом нарушают синтез (транскрипцию) РНК.

Рифампицин (Rifampicin; рифампин) ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов (но не человека). Обладает широким спектром противомикробного действия. Проникает в фагоциты и действует на внутриклеточные микроорганизмы (возбудители туберкулеза, бруцеллы). Действует на возбудители лепры, кокки, хламидии, легионеллы, риккетсии, клостридии. К рифампицину быстро развивается устойчивость микроорганизмов.

Рифампицин хорошо всасывается при назначении внутрь, проникает через гематоэнцефалический барьер (в спинномозговой жидкости концентрация рифампицина составляет 20—40% от концентрации в крови). Выделяется через почки и с желчью (энтерогепатическая циркуляция). Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) — 1—5 ч.

Назначают рифампицин внутрь и внутривенно в основном в качестве противотуберкулезного средства I ряда, а также при лечении бруцеллеза и других заболеваний, вызванных чувствительными к рифампицину микроорганизмами (пневмонии, пиелонефрит, остеомиелит).

Побочные эффекты рифампицина:
- гриппоподобный синдром;
- тошнота, рвота;
- нарушения функции печени (желтуха) и почек;
- атаксия;
- нарушения зрения;
- нарушения менструального цикла;
- кожные реакции;
- красно-коричневое окрашивание слез, пота, мочи.

Рифампицин — эффективный индуктор микросомальных ферментов печени. В связи с этим при совместном с ним применении снижается активность варфарина, наркотических анальгетиков, глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов, пероральных гипогликемических средств.

Рифамицин (Rifamycin) применяют в виде ушных капель при отитах.

44.5. Антибиотики из других групп

Фузидин-натрий (Fusidin-sodium; натрия фузидат; фуцин) обладает узким спектром антибактериального действия. Действует на грамположительные бактерии, в том числе на метициллин-резистентные стафилококки. Нарушает синтез белков бактерий на этапах элонгации и транслокации. Оказывает бактериостатическое действие. Антистафилококковое резервное средство. Применяют фузидин натрий внутрь при пневмониях, отите, абсцессах, фурункулезе, лечении инфицированных ран, остеомиелите.

Мупироцин (Mupirocin; бактробан) ингибирует РНК-синтетазу и таким образом нарушает синтез белков микроорганизмов. Обладает широким спектром антибактериального действия. Эффективен в отношении метициллин-резистентных стафилококков. Применяют в составе мази при кожных, раневых инфекциях, фурункулезе, фолликулитах, наружном отите, инфекционном воспалении слизистой носа.

Фузафунгин (Fysafungine; фюзафюнжин) — антибиотик для местного применения. Действует на кокки, микоплазмы, грибы *Candida*. Обладает противовоспалительными свойствами: снижает уровни TNF-α и IL-1. Применяют ингаляционно в форме аэрозоля Биопарокс при инфекционных заболеваниях носоглотки и дыхательных путей (ринит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит).

Грамицидин (Gramicidin) — полипептидный антибиотик для местного применения в виде 2% спиртового или масляного растворов, пасты, защечных таблеток. Повышает проницаемость мембран микроорганизмов. На большинство грамположительных бактерий оказывает бактерицидное действие. Применяют при инфекциях кожи и мягких тканей, флегмонах, пиодермитах, фурункулезе, ожогах кожи, лечении гнойных ран, остеомиелите, а также при лечении наружного и среднего отита, фарингита, конъюнктивита, блефарита, кератита.

Гелиомицин (Heliomycin) — антибиотик для местного применения. В виде мази применяют при пиодермиях, инфицированных экземах, трофических язвах, пролежнях, трещинах сосков у кормящих матерей, вульгарных угрях и др.

44.6. Побочное действие антибиотиков

Выделяют следующие категории побочных эффектов антибиотиков:
1) связанные с химиотерапевтическим действием антибиотиков;
2) влияние на иммунную систему;
3) органотропные эффекты.

С **химиотерапевтическим действием** антибиотиков могут быть связаны:
- реакция обострения (бактериолиз);
- дисбактериоз (суперинфекции).

Реакция обострения может наступить при быстром действии бактерицидных антибиотиков. Вследствие разрушения массы микробных тел возникает гипертермия, которая свидетельствует о высокой эффективности выбранного антибиотика, и быстро проходит при продолжении химиотерапии.

Дисбактериоз развивается при подавлении антибиотиком нормальной микрофлоры организма. Так, тетрациклины, подавляя нормальную микрофлору кишечника, могут вызывать кандидамикоз кишечника. Поэтому тетрациклины назначают внутрь обычно с препаратом, эффективным в отношении грибов *Candida* (например, с нистатином). Линкозамиды при назначении внутрь способствуют размножению в кишечнике *Clostridium difficile* и развитию псевдомембранозного колита (для профилактики внутрь назначают метронидазол, бацитрацин).

Влияние антибиотиков на **иммунную систему** может проявляться:
- аллергическими реакциями немедленного типа (анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница);
- аллергическими реакциями замедленного типа (контактный дерматит);
- подавлением функции макрофагов и Т-лимфоцитов (чаще вызывают антибиотики широкого спектра действия), которое ведет к хронизации инфекций.

Органотропные побочные эффекты антибиотиков разнообразны. Так, тетрациклины могут нарушать функцию печени, аминогликозиды вызывать нарушения слуха и вестибулярные расстройства, хлорамфеникол вызывает нарушения системы крови и т. д.

Глава 45. Синтетические противобактериальные средства

Выделяют:
1) средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты;
2) фторхинолоны;
3) производные 5-нитроимидазола;
4) производные 8-оксихинолина;
5) нитрофураны;
6) производные хиноксалина;
7) оксазолидиноны.

45.1. Средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты

К средствам, нарушающим обмен фолиевой кислоты, относят:
1) сульфаниламиды;
2) производные диаминопиримидина;
3) комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом.

В отличие от человека, который получает фолиевую кислоту с пищей, микроорганизмы синтезируют фолиевую кислоту, необходимую для образования пуринов, пиримидинов, участвующих в синтезе ДНК и РНК. Поэтому средства, нарушающие синтез фолиевой кислоты, оказывают угнетающее действие на микроорганизмы и мало влияют на организм человека.

Сульфаниламиды

В 1935 г. Gerhard Domagk (Германия) обнаружил выраженные противобактериальные свойства пронтозила (красный стрептоцид). В дальнейшем было установлено, что антибактериальное действие оказывает метаболит пронтозила — сульфаниламид (белый стрептоцид). За открытие противобактериального эффекта пронтозила G. Domagk в 1939 г. получил Нобелевскую премию.

Сульфаниламиды сходны по строению с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК), которая входит в состав фолиевой кислоты (птеридин-ПАБК-глутаминовая кислота). В отличие от человека, который получает фолиевую кислоту с пищей, бактерии должны синтезировать фолиевую кислоту.

При синтезе фолиевой кислоты бактериями присоединение птеридина к ПАБК и образование дигидроптеридина происходит под влиянием дигидроптероатсинтазы. Аффинитет сульфаниламидов к дигидроптероатсинтазе значительно выше, чем аффинитет ПАБК. Поэтому сульфаниламиды вытесняют ПАБК из соединения с птеридином и таким образом нарушают синтез фолиевой кислоты. Сульфамиламиды ингибируют дигидроптероатсинтазу и таким образом нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты *(рис. 84)*.

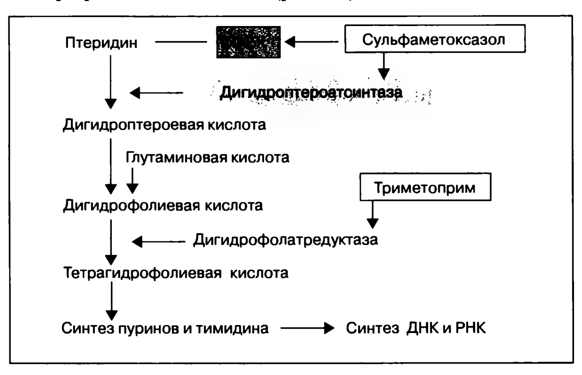


Рис. 84. Направленность действия сульфаметоксазола и триметоприма

Дигидрофолиевая кислота восстанавливается под влиянием дигидрофолатредуктазы до тетрагидрофолиевой кислоты, которая играет роль кофермента при синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований и некоторых аминокислот (метионин, глицин).

Действие сульфаниламидов ослабляется при одновременном применении местноанестезирующих средств, которые относятся к производным пара-аминобензойной кислоты (прокаин, тетракаин).

Действие сульфаниламидов ослабляется в присутствии гнойного отделяемого, так как гной (продукты распада тканей) содержит пуриновые и пиримидиновые основания, которые используются микроорганизмами независимо от синтеза фолиевой кислоты.

Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Эффективны в отношении нокардий, хламидий, токсоплазм, стрептококков, пневмококков, гемофильной палочки.

В меньшей степени к сульфаниламидам чувствительны гонококки, менингококки, кишечная палочка, бруцеллы, холерный вибрион. Устойчивы многие штаммы шигелл, стафилококков.

Сульфаниламиды оказывают угнетающее влияние на токсоплазмы и плазмодии малярии.

Не действуют сульфаниламиды на синегнойную палочку, бактероиды, клостридии, бледную трепонему, микоплазмы, микобактерии туберкулеза, риккетсии.

К сульфаниламидам развивается резистентность бактерий, причинами которой могут быть:

- увеличение продукции ПАБК бактериями;
- мутации дигидроптероатсинтазы бактерий и снижение ее чувствительности к сульфаниламидам;
- снижение проницаемости бактериальных клеток для сульфаниламидов.

Большинство сульфаниламидов хорошо всасывается при назначении внутрь. Сульфаниламиды проникают в спинномозговую жидкость. Выделяются сульфаниламиды почками; ацетилированные производные сульфаниламидов в кислой среде мочи могут образовывать кристаллы.

Применяют сульфаниламиды при нокардиозе, трахоме, конъюнктивитах, вызванных чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами, при токсоплазмозе; реже — при острых инфекциях кишечника, дыхательных и мочевыводящих путей.

Сульфаэтидол (Sulfaethidole; этазол), **сульфадимидин** (Sulfadimidine; сульфадимезин), **сульфатиазол** (Sulfathiazole; норсульфазол) назначают внутрь 4—6 раз в сутки, **сульфадиметоксин** (Sulfadimethoxine) и **сульфамонометоксин** (Sulfamonomethoxine) — 1 раз в сутки, **сульфален** (Sulfalene) — 1 раз в неделю.

Сульфацетамид (Sulfacetamide; сульфацил натрий, альбуцид) применяют в растворе в виде глазных капель при бактериальных конъюнктивитах, блефаритах по 1 капле каждые 4 ч.

Сульфаметоксипиридазин (Sulfamethoxypyridazine) применяют в глазных каплях, а также для ингаляций, орошений.

Сульфакарбамид (Sulfacarbamide; уросульфан) в значительной части выделяется в неизмененном виде почками. Назначают внутрь при острых инфекциях мочевыводящих путей 3—4 раза в день.

Фталилсульфатиазол (Phthalylsulfathiazole; фталазол) и **сульфагуанидин** (Sulfaguanidine; сульгин) плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Фталилсульфатиазол в толстом кишечнике превращается в сульфатиазол, который в толстом кишечнике мало всасывается. Назначаются эти препараты внутрь при кишечных инфекциях 4—6 раз в сутки.

Сульфаниламид (Sulfanilamide; стрептоцид) применяют в основном местно в присыпках, мазях.

Сульфатиазол серебра (Sulfathiazole silver) применяется наружно в форме крема для лечения ожогов, отморожений, гнойных ран, ссадин, порезов, пролежней, инфицированных дерматитов, трофических язв голени.

Мафенид (Mafenide) в виде мази применяют при инфицированных ожогах, гнойных ранах, трофических язвах.

Побочные эффекты сульфаниламидов:

- аллергические реакции (около 3%) — крапивница, фотосенсибилизация кожи, боли в суставах, гипертермия, синдром Стивенса—Джонсона (мультиформная экссудативная эритема);
- тошнота, рвота, гепатотоксическое действие;
- кристаллурия (для предупреждения образования конкрементов рекомендуют обильное щелочное питье);
- периферические невриты;
- нарушения системы крови (гемолитическая или апластическая анемия, агранулоцитоз).

Производные диаминопиримидина

Триметоприм и пириметамин (хлоридин) нарушают обмен фолиевой кислоты, ингибируя дигидрофолатредуктазу микроорганизмов, которая значительно чувствительнее к этим соединениям по сравнению с дигидрофолатредуктазой человека.

По спектру действия эти соединения сходны с сульфаниламидами. Триметоприм в большей степени действует на бактерии, а пириметамин — на простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы; *см. с. 469, 472*).

Триметоприм (Trimethoprim) действует бактериостатически. Длительность действия — 12 ч. Частично (60—80%) выделяется в неизмененном виде с мочой и в меньшей степени — с желчью. Иногда применяется внутрь при неосложненных острых инфекциях мочевыводящих путей. Может вызывать тошноту, рвоту, макроцитарную анемию.

Значительно чаще триметоприм комбинируют с сульфаниламидами. Такие комбинации оказывают бактерицидное действие и имеют более широкий противобактериальный спектр.

Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

При совместном применении сульфаниламидов с триметопримом обмен фолиевой кислоты нарушается на двух уровнях: блокируется образование дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот. Поэтому комбинированные препараты этих соединений, по сравнению с отдельным применением сульфаниламидов или триметоприма:

1) действуют бактерицидно;
2) имеют более широкий спектр противобактериального действия;
3) характеризуются более медленным развитием резистентности бактерий.

Ко-тримоксазол (Co-trimoxazole; бисептол, бактрим, суметролим) — таблетки, которые содержат сульфаметоксазол (длительность действия — 12 ч) и триметоприм. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола на обмен фолиевой кислоты. В результате действие ко-тримоксазола становится бактерицидным, увеличивается спектр противомикробного действия.

Ко-тримоксазол высокоэффективен в отношении *Nocardia asteroidyes* (нокардиоз), *Pneumocystis carinii* (пневмония), *Haemophilus influenzae* (отит, синусит, пневмония), *Yersinia enterocolitica* (иерсиниоз), *Moraxella catarrhalis* (отит, синусит, пневмония).

В качестве препарата резерва ко-тримоксазол может быть применен при инфекциях, вызванных шигеллами, сальмонеллами, кишечной палочкой, протеем, хламидиями, бруцеллами, холерным вибрионом, легионеллами, клебсиеллами, пневмококками, стафилококками (в том числе метициллин-резистентными), гонококками, менингококками, возбудителем коклюша.

Не действует ко-тримоксазол на синегнойную палочку, бактероиды, клостридии, бледную трепонему, микоплазмы, микобактерии туберкулеза, риккетсии.

Ко—тримоксазол хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Высокие концентрации препарата создаются в спинномозговой жидкости, легких, почках, предстательной железе, желчи, костной ткани. Выделяется в основном почками (20% сульфатиазола и 50% триметоприма выделяются в неизмененном виде). Назначают ко-тримоксазол внутрь 1—2 раза в сутки; в тяжелых случаях (сепсис, эндокардит, бруцеллез, остеомиелит) вводят внутривенно.

Ко-тримоксазол — препарат выбора при нокардиозе, пневмоцистной пневмонии. Кроме того, ко-тримоксазол применяют при инфекциях дыхательных путей (обострении хронического бронхита), среднем отите, синуситах, пиелонефрите, цистите, уретрите, простатите, холецистите, холангите, инфекциях желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, скарлатине, остеомиелите (в составе комбинированной терапии), токсоплазмозе.

Побочные эффекты ко-тримоксазола:

- кожно-аллергические реакции (сыпь, крапивница, синдром Стивенса—Джонсона);
- анафилактические реакции;
- глоссит, стоматит;
- тошнота, рвота;
- нарушения функции печени;
- нарушения системы крови (нейтропения, анемия, тромбоцитопения);
- нарушения ЦНС (бессонница, атаксия, нервозность, апатия);
- периферические невриты;
- артралгия, миалгия;
- кристаллурия.

Сходными с ко-тримоксазолом свойствами обладают **лидаприм** (Lidaprim; сульфаметрол + триметоприм), **сульфатон** (Sulfaton; сульфамонометоксин + триметоприм).

45.2. Фторхинолоны

Предшественниками фторхинолонов были производное нафтиридина — **налидиксовая кислота** (Nalidixic acid; невиграмон, неграм) и производное хинолона — **оксолиновая кислота** (Oxolinic acid). К производным хинолона относится также **пипемидовая кислота** (Pipemidic acid). Эти препараты действуют на грамотрицательные бактерии (за исключением синегнойной палочки) и назначаются внутрь при неосложненных инфекциях мочеполовых путей (цистит, уретрит, простатит).

Введение фтора в хинолоновый цикл увеличило активность и спектр противомикробного действия соединений. Фторхинолоны приобрели способность действовать на синегнойную палочку и ряд грамположительных бактерий.

Различают:

- монофторхинолоны — ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, моксифлоксацин;
- дифторхинолоны — спарфлоксацин, ломефлоксацин;
- трифторхинолоны — флероксацин.

Фторхинолоны — противобактериальные средства широкого спектра действия. Действуют бактерицидно на грамотрицательные бактерии: кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, протей, гонококки, менингококки, синегнойную палочку, гемофильную палочку, а также на хламидии, микоплазмы.

Препараты I поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин) эффективны также в отношении стафилококков, в том числе стафилококков, вырабатывающих пенициллиназу.

Малоактивны эти препараты в отношении стрептококков, пневмококков. Не действуют на анаэробы. Продолжительность действия этих препаратов — около 10 ч.

Препараты II поколения (левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин) эффективны в отношении не только грамотрицательных бактерий, но и стрептококков, пневмококков, стафилококков. Некоторые из них достаточно эффективны и в отношении анаэробов. У препаратов II поколения выше биодоступность, они лучше проникают в ткани и действуют более длительно; их назначают обычно 1 раз в сутки.

Ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин действуют на микобактерии туберкулеза и применяются в качестве противотуберкулезных средств.

Неэффективны фторхинолоны в отношении бледной трепонемы, нокардий.

Механизм действия фторхинолонов объясняют их способностью ингибировать ДНК-гиразу (топизомеразу II) микроорганизмов (фермент, способствующий суперспирализаци ДНК) и в меньшей степени — топизомеразу IV (фермент, необходимый для размыкания кольца ДНК при делении клеток). Нарушается репликация ДНК и, соответственно, образование РНК и синтез белков.

Фторхиноны хорошо всасываются при назначении внутрь, образуют достаточные концентрации в легких, почках, предстательной железе, фагоцитах. Хорошо проникают в клетки микроорганизмов и макроорганизма.

Фторхинолоны плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Исключение составляют офлоксацин и пефлоксацин, которые обнаруживаются в спинномозговой жидкости в концентрациях, составляющих соответственно 90% и 40% от концентраций в плазме крови (пефлоксацин применяют при менингитах, устойчивых к цефалоспоринам IV поколения).

Большинство фторхинолонов метаболизируется в печени и экскретируется почками. Офлоксацин почти полностью (94%) экскретируется почками в неизмененном виде.

Применяют фторхинолоны при брюшном тифе, шигеллезе (дизентерия), инфекциях мочевыводящего тракта, гонорее, бактериальном простатите, цервиците, при отитах, заболеваниях дыхательных путей и легких, вызванных чувствительными к препаратам бактериями.

В качестве резервных препаратов фторхинолоны применяют при холере. Ципрофлоксацин применяют при микоплазменной пневмонии, синуситах, вызыванных моракселлой.

Фторхинолоны различаются по преимущественному влиянию на определенные виды бактерий, а также по длительности действия.

Фторхинолоны I поколения

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin; ципринон, ципробай, цифран) — противобактериальное средство широкого спектра действия с преимущественным влиянием на грамотрицательные микроорганизмы, на которые действует в фазе покоя и в фазе деления (на грамположительные бактерии — только в фазе деления).

Ципрофлоксацин действует на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, протей, гонококки, менингококки, гемофильную палочку, клебсиеллы, синегнойную палочку, моракселлы, иерсинию, холерный вибрион, а также на стафилококки (не метициллин-резистентные), внутриклеточные возбудители (легионеллы, бруцеллы, хламидии, туберкулезную палочку). Малоэффективен ципрофлоксацин в отношении стрептококков, пневмококков, микоплазм.

Устойчивы к ципрофлоксацину анаэробы *(Bacteroides fragilis, Clostridium difficile, Nocardia asteroides)*, а также *Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum*, пневмоцисты, грибы, вирусы.

Биодоступность ципрофлоксацина 70%. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится почками (40—60% в неизмененном виде) и через кишечник (15—30%); $t_{1/2}$ — 3—4 ч. Высокая концентрация в желчи.

Ципрофлоксацин — препарат выбора при брюшном тифе и паратифах, бациллярной дизентерии. Применяется также при холере, остром гастроэнтерите, колите, инфекциях желчного пузыря и желчевыводящих путей, мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, гонорея).

Ципрофлоксацин применяют также при инфекциях нижних дыхательных путей (пневмониях, бронхите), вызванных чувствительными микроорганизмами (не пневмококками или стрептококками), при инфекционных заболеваниях ЦНС (менингит), ЛОР-органов, инфекциях костной ткани, суставов, кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы), для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. Ципрофлоксацин — препарат резерва при лечении туберкулеза.

Назначают ципрофлоксацин внутрь 2 раза в сутки; в тяжелых случаях (менингит, сепсис, перитонит) вводят внутривенно капельно. В глазных каплях ципрофлоксацин применяют при кератите, конъюнктивите, блефарите (по 1 капле 4—8 раз в день).

Побочные эффекты ципрофлоксацина:

- тошнота, рвота, метеоризм, диарея;
- нарушения функций печени;
- снижение артериального давления, тахикардия, аритмии;
- кристаллурия, альбуминурия, гематурия;
- тендовагиниты;
- фотосенсибилизация кожи;
- головная боль;
- возбуждение, тремор, судорожные реакции (фторхинолоны — антагонисты ГАМК);
- аллергические реакции.

Противопоказан ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, детям до 18 лет, беременным и кормящим женщинам в связи с возможным неблагоприятным влиянием на развитие хрящевой ткани в период роста. Противопоказан при эпилепсии. Ципрофлоксацин ингибирует цитохром P450 и может повышать концентрацию теофиллина в плазме крови; при этом усиливается побочное действие теофиллина (тахикардия, аритмии). Ципрофлоксацин усиливает действие варфарина, что может привести к кровотечениям.

Офлоксацин (Ofloxacin; таривид, заноцин) сходен по свойствам с ципрофлоксацином; несколько активнее в отношении грамположительных бактерий. Эффективен в отношении кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, протея, клебсиелл, иерсинии, гемофильной палочки, менингококков, гонококков, легионелл, хламидий, микоплазм, стафилококков, стрептококков. Умеренно эффективен в отношении пневмококков. Менее активен в отношении синегнойной палочки. Нечувствительны к препарату анаэробы. Офлоксацин быстро и полно всасывается в кишечнике, биодоступность — 100%. Выводится почками в неизмененном виде (94%).

Назначают офлоксацин внутрь 2 раза в сутки при инфекциях нижних дыхательных путей, ЛОР-инфекциях, простатите, инфекциях почек и мочеполовых путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов. В тяжелых случаях офлоксацин вводят внутривенно капельно. Не назначают препарат при энтеритах. В глазной мази офлоксацин применяют при кератите, конъюнктивите, блефарите. Противопоказан офлоксацин при беременности и лактации, а также детям до 18 лет.

Норфлоксацин (Norfloxacin; нолицин, норбактин) эффективен в отношении кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протея, клебсиелл, иерсинии, гемофильной палочки, хламидий, синегнойной палочки, стафилококков, гонококков, менингококков. К норфлоксацину устойчивы стрептококки, бледная трепонема, уреаплазма и анаэробные бактерии. Всасывается в кишечнике норфлоксацин неполностью (30—40%). Выделяется почками (80%); 20% неизмененного препарата выводится кишечником.

Назначают норфлоксацин внутрь 2 раза в сутки при инфекциях кишечника (шигеллез, сальмонеллез), острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей, простатите, гонорее, инфекциях кожи и мягких тканей. В глазных каплях норфлоксацин применяют при конъюнктивите, кератите, блефарите, трахоме, в ушных каплях — при наружном, среднем и внутреннем отите.

Пефлоксацин (Pefloxacin; абактал) в печени метаболизируется с образованием норфлоксацина. Эффективен в отношении кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, гемофильной палочки, менингококков, гонококков, стафилококков, легионелл, иерсиний, синегнойной палочки, уреаплазм. К пефлоксацину малочувствительны стрептококки, пневмококки. Биодоступность пефлоксацина — 100%. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. В значительном количестве (30%) выделяется с желчью в неизмененном виде.

Назначают пефлоксацин внутрь 2 раза в сутки или внутривенно капельно при менингитах, ЛОР-инфекциях, инфекциях нижних отделов дыхательных путей, печени и желче- и мочевыводящих путей, гинекологических инфекциях, инфекциях костей, суставов, кожи и мягких тканей.

Ломефлоксацин (Lomefloxacin; ксенаквин, максаквин) отличается длительностью действия ($t_{1/2}$ — 95—100 ч). Эффективен в отношении кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, протея, холерного вибриона, гемофильной палочки, легионелл, моракселл, синегнойной палочки, клебсиелл, стафилококков, гонококков, менингококков, хламидий, микобактерий туберкулеза. По сравнению с офлоксацином в 12—16 раз активнее в отношении хламидий и микоплазм. Устойчивы к ломефлоксацину стрептококки, пневмококки, уреаплазма, бледная трепонема, анаэробные бактерии. Всасывание ломефлоксацина — 90—100%; 70% препарата выводится почками (секретируется в почечных канальцах) в неизмененном виде.

Применяют ломефлоксацин при инфекциях желудочно-кишечного тракта (дизентерия, брюшной тиф, холера), желчевыводящих путей, мочеполового тракта (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит), урогенитальном хламидиозе, гонорее, инфекциях дыхательных путей, вызванных хламидиями, микоплазмами, при отитах, синуситах, инфекциях кожи и мягких тканей, костей и суставов. Назначают внутрь 1 раз в сутки. Препарат эффективен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и применяется в комплексной терапии при

туберкулезе легких. При кератитах, блефаритах, конъюнктивитах ломефлоксацин применяют в виде глазных капель (по 1 капле 4—8 раз в день).

Флероксацин (Fleroxacin) применяют при инфекциях желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, хронических бронхитах. Назначают внутрь или внутривенно. К флероксацину устойчивы стрептококки, синегнойная палочка, бледная трепонема.

Фторхинолоны II поколения

Левофлоксацин (Levofloxacin; таваник) — левовращающий изомер офлоксацина. Эффективен в отношении стафилококков, пневмококков (антипневмококковый фторхинолон), внутриклеточных бактерий (микоплазмы, хламидии), микобактерий туберкулеза. Биодоступность — 99%. Выводится в основном почками (87% в неизмененном виде). Назначают левофлоксацин внутрь или внутривенно при пневмониях, обострениях хронического бронхита, синуситах, инфекциях почек и мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей.

Спарфлоксацин (Sparfloxacin) — дифторхинолон; биодоступность 92%. Так же, как монофторхинолоны, действует на грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, гемофильная палочка, хламидии, микоплазмы, возбудитель туберкулеза), но по сравнению с монофторхинолонами более активен в отношении грамположительной флоры (стафилококки, стрептококки, пневмококки). По сравнению с офлоксацином в 12—16 раз активнее в отношении хламидий и микоплазм. Умеренно эффективен в отношении синегнойной палочки. По эффективности при туберкулезе примерно равен изониазиду. Особенно эффективен при инфекциях дыхательных путей (обострение хронических бронхитов, пневмонии), ЛОР-органов (синусит, отит, мастоидит).

Применяют спарфлоксацин также при инфекциях мочеполовой системы, остром и хроническом хламидиозе, гонорее, сальмонеллезе, шигеллезе, инфекциях кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, фурункулез). Назначают внутрь 1 раз в сутки ($t_{1/2}$ — 17 ч).

Моксифлоксацин (Moxifloxacin; авелокс), по сравнению с ципрофлоксацином и офлоксацином, в 8 раз более активен в отношении стафилококков (в том числе метициллин-резистентных) и пневмококков, в 2—4 раза активнее в отношении стрептококков. Высокоэффективен в отношении гемофильной палочки, моракселл. Так же, как другие фторхинолоны, действует на гонококки, кишечную палочку, клебсиеллы. Более чем ципрофлоксацин и офлоксацин, эффективен в отношении хламидий, микоплазм, уреаплазм, легионелл. В отличие от ципрофлоксацина и офлоксацина, действует на *Bacteroides fragilis*. Менее активен в отношении синегнойной палочки. $t_{1/2}$ моксифлоксацина — 12—13 ч. Около 20% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде.

Назначают моксифлоксацин внутрь 1 раз в сутки или внутривенно капельно при пневмониях, вызванных пневмококками, клебсиеллами, хламидиями, микоплазмами, при обострениях хронического бронхита, остром синусите, гонорее, урогенитальном хламидиозе, инфекциях кожи и мягких тканей.

Побочные эффекты фторхинолонов:

- анорексия, тошнота, рвота, расстройства вкуса;
- головная боль, головокружение, расстройства сна;
- удлинение интервала Q—T на ЭКГ (риск аритмий);
- сыпь, крапивница, ангионевротический отек;

- тенденит (риск разрыва ахиллова сухожилия; увеличивается при одновременном назначении глюкокортикоидов);
- артропатии у больных в юношеском возрасте (в экспериментах фторхинолоны в период роста животных нарушают развитие и структуру хрящевой ткани).

Противопоказаны фторхинолоны при беременности, грудном вскармливании, а также детям до 18 лет.

45.3. Производные 5-нитроимидазола

Производные 5-нитроимидазола — метронидазол, тинидазол, орнидазол — эффективны в отношении:

1) анаэробных бактерий (бактероиды, *Clostridium difficile, Helicobacter pylori*);
2) ряда простейших (амебы, трихомонады, лямблии).

Не действуют на аэробные бактерии, спирохеты, микобактерии туберкулеза, грибы, вирусы.

У анаэробных бактерий и простейших энергетический механизм иной, чем у аэробных бактерий: в качестве компонента, обеспечивающего транспорт электронов, функционируют ферредоксины (белки, содержащие железо и серу) с низким редокс-потенциалом. Нитрогруппа производных 5-нитроимидазола является активным акцептором электронов. При восстановлении нитрогруппы образуется высокореактивный свободный радикал, который оказывает повреждающее действие на ДНК анаэробных бактерий и простейших.

Метронидазол (Metronidazole; трихопол, клион) чаще всего применяют в качестве противопротозойного средства при амебиазе, трихомониазе, лямблиозе *(с. 471, 472)*. Кроме того, метронидазол эффективен в отношении некоторых анаэробных бактерий — бактероидов (в том числе *Bacteroides fragilis*), *Clostridium difficile, Helicobacter pylori*.

Противобактериальное действие метронидазола используют при:

1) инфекциях, вызванных бактероидами (анаэробные инфекции полости рта, интраабдоминальные и тазовые инфекции);
2) псевдомембранозном колите (вызывается *Clostridium difficile*);
3) язвенной болезни (для эрадикации *Helicobacter pylori*).

Препарат назначают внутрь. Возможно внутривенное капельное введение.

Побочные эффекты метронидазола:

- тошнота, рвота;
- стоматит;
- металлический привкус;
- диарея;
- дизурия;
- головная боль;
- атаксия;
- кожные высыпания;
- нарушения системы крови;
- окрашивание мочи в темный цвет.

При применении метронидазола возможна дисульфирам-подобная реакция на прием алкоголя.

Сходными с метронидазолом свойствами обладают **тинидазол** (Tinidazole) и **орнидазол** (Ornidazole). Орнидазол, в отличие от метронидазола, не вызывает дисульфирам-подобной реакции.

45.4. Производные 8-оксихинолина

Нитроксолин (Nitroxoline; 5-НОК) — противобактериальное средство широкого спектра действия. Ингибирует репликацию нуклеиновых кислот, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробных клеток. Хорошо всасывается при назначении внутрь. Выводится почками в неизмененном виде. Применяют нитроксолин внутрь в основном при инфекциях мочеполовых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит).

Побочные эффекты нитроксолина:

- тошнота, рвота;
- кожно-аллергические реакции;
- атаксия (реже);
- периферические невриты (реже).

45.5. Нитрофураны

К нитрофуранам относятся нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон, нифуроксазид. В качестве антисептика применяют нитрофурал (фурацилин).

Нитрофураны — противомикробные средства широкого спектра действия. Действуют на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, энтерококки, стафилококки (не метициллин-резистентные), холерный вибрион, хламидии. Помимо бактерий, действуют на трихомонады, лямблии.

Устойчивы к нитрофуранам протей, синегнойная палочка, клебсиеллы, анаэробные возбудители.

Механизм противомикробного действия связывают с восстановлением производных нитрофурана, которое в клетках бактерий происходит значительно быстрее по сравнению с клетками макроорганизма. Восстановленные производные нитрофурана нарушают репликацию ДНК и РНК, повреждают ферментные системы микроорганизмов. Нитрогруппа — NO_2 под влиянием нитроредуктазы образует свободные радикалы, которые повреждают ДНК микроорганизмов.

Нитрофурантоин (Nitrofurantoin; фурадонин) при назначении внутрь почти полностью всасывается, выделяется в основном почками. При этом в мочевыводящих путях создаются достаточно высокие противомикробные концентрации препарата. Назначают нитрофурантоин внутрь при пиелонефрите, цистите, уретрите.

Побочные эффекты нитрофурантоина:

- тошнота, рвота;
- головная боль, головокружение, нистагм;
- периферические нейропатии;
- холестаз, желтуха, гепатит;
- пневмонит, фиброз легких;

- волчаночноподобный синдром;
- сыпь, зуд, крапивница;
- анемия, лейкопения.

Фуразидин (Furazidin; фурагин) при назначении внутрь хорошо всасывается; выделяется с мочой в бактериостатических концентрациях. Назначают фуразидин внутрь при острых и хронических инфекциях предстательной железы, мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит). В виде промываний применяют при лечении инфицированных ран, ожогов, в виде спринцеваний — при вульвовагинитах.

Фуразолидон (Furazolidone) назначают внутрь в основном при кишечных инфекциях (бактериальная дизентерия, пищевые токсикоинфекции). Эффективен при лямблиозе и трихомониазе (трихомонадный уретрит, кольпит). Для лечения инфицированных ран и ожогов местно применяют раствор 1:25 000. При системном действии фуразодидон проявляет свойства ингибитора МАО; может вызывать артериальную гипертензию при сочетании с пищевыми продуктами, богатыми тирамином (сыр и др.). При сочетании с алкоголем возможны дисульфирам-подобные реакции (антабусные реакции).

Нифуроксазид (Nifuroxazide; энтерофурил) — нитрофуран для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта. Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Назначают нифуроксазид внутрь 4 раза в сутки при острых кишечных инфекциях.

Нитрофурал (Nitrofural; фурацилин) эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Используют в основном в качестве антисептика. Водный 0,02% раствор нитрофурала используют для полоскания рта и горла при стоматитах, ангинах, при гнойном отите, для промывания гнойных ран. Внутрь препарат иногда назначают при дизентерии.

Побочные эффекты нитрофуранов:

- тошнота, рвота, анорексия, диарея;
- нарушения функции печени (возможен холестаз);
- при длительном применении — интерстициальный пневмонит, связанный с действием O_2-радикалов на фосфолипиды клеточных мебран (повышенная температура, кашель, укороченное дыхание; в дальнейшем возможно развитие фиброза легких);
- периферические нейропатии;
- угнетение костного мозга (лейкопения, анемия);
- кожные высыпания.

45.6. Производные хиноксалина

Высокоэффективные противобактериальные средства широкого спектра действия. Действуют бактерицидно (нарушают синтез ДНК) на аэробные и анаэробные возбудители.

Обладают малой терапевтической широтой и высокой токсичностью. Применяются при неэффективности других противомикробных средств. Назначаются только взрослым.

Гидроксиметилхиноксилиндиоксид (Hydroxymethylquinoxilindioxide; диоксидин) применяют местно в виде мази (Диоксоль), аэрозоля (Диоксипласт), растворов для промывания ран, введения в полости (например, при плевритах). При тяжелых гнойных инфекциях (абсцессы легких, перитонит, сепсис) препарат вводят внутривенно.

Хиноксидин (Chinoxydin) хорошо всасывается в кишечнике. Экскретируется с мочой, желчью. Назначают хиноксидин внутрь при тяжелых формах пиелонефрита, пиелита, цистита, холецистита, холангита, а также при сепсисе, абсцессах легких и др.

Побочные эффекты производных хнноксалина:
- тошнота, рвота;
- головная боль;
- судорожные сокращения скелетных мышц;
- нарушения функции надпочечников;
- аллергические реакции.

Препараты обладают тератогенными, эмбриотоксическими и мутагенными свойствами; противопоказаны при беременности.

45.7. Оксазолидиноны

Линезолид (Linezolide; зивокс) — синтетическое соединение. Нарушает синтез белков на рибосомах бактерий. По механизму действия отличается от других противобактериальных средств, нарушающих синтез белков (препятствует соединению 30S и 50S субъединиц рибосом и образованию 70S рибосомы), поэтому перекрестная резистентость не развивается.

Линезолид действует в основном на грамположительные бактерии (бактерицидно — на стрептококки и бактериостатически — на стафилококки и энтерококки) и малоактивен в отношении большинства грамотрицательных и анаэробных бактерий. Эффективен в отношении метициллин-резистентных стафилококков, а также ванкомицин-резистентных энтерококков и стафилококков. К препарату устойчивы гемофильная палочка, менингококки и гонококки, синегнойная палочка.

Применяют линезолид при пневмониях, септицемии, инфекциях кожи и мягких тканей, стафилококковых и энтерококковых инфекциях (в том числе устойчивых к ванкомицину), вызванных чувствительными к линезолиду микроорганизмами. Вводят внутривенно или назначают внутрь в таблетках, суспензии. Период полуэлиминации — 5—7 ч.

Побочные эффекты линезолида:
- тошнота, рвота;
- диарея или констипация;
- бессонница (ингибитор МАО);
- головокружение;
- миелосупрессия, тромбоцитопения;
- кожные сыпи.

45.8. Другие синтетические противобактериальные вещества

Хлорхинальдол (Chlorquinaldol) — хлорсодержащее производное хинолинола. Блокирует ферменты микроорганизмов, образуя комплексы с входящими в них металлами. Оказывает противобактериальное (грамположительные и грамотрицательные бактерии), противогрибковое и противопротозойное действие (действует на амебы, лямблии). Назначают хлорхинальдол внутрь при бациллярной и амебной дизентерии, сальмонеллезе, а также интравагинально при инфекционных вагинитах.

Глава 46. Противотуберкулезные средства

Микобактерии туберкулеза аэробны, локализуются в основном внеклеточно, в полостях, кавернах, казеозных очагах, которые образуются на месте туберкулезных инфильтратов. Кроме того, микобактерии туберкулеза могут существовать и внутриклеточно, в частности в макрофагах.

По строению клеточной оболочки микобактерии похожи на грамотрицательные бактерии (наружная мембрана — клеточная стенка с несколькими слоями пептидогликана — цитоплазматическая мембрана). Особенностью микобактерий является слой миколиевых кислот между наружной мембраной и клеточной стенкой. В целом клеточная оболочка микобактерий малопроницаема как для гидрофильных, так и для липофильных соединений.

Микобактерии туберкулеза быстро вырабатывают резистентность к противотуберкулезным средствам. Поэтому при лечении туберкулеза одновременно назначают 2-3 и более противотуберкулезных средств.

Различают противотуберкулезные средства I и II ряда.

К противотуберкулезным средствам I ряда (основные противотуберкулезные средства) относят изониазид и рифампицин. Это наиболее эффективные противотуберкулезные средства, которые действуют как на внеклеточные, так и на внутриклеточные микобактерии туберкулеза и хорошо проникают в каверны и казеозные очаги.

В последнее время к основным противотуберкулезным средствам стали относить пиразинамид, стрептомицин и этамбутол.

Противотуберкулезные средства II ряда (резервные противотуберкулезные средства) — этионамид, протионамид, циклосерин, капреомицин, канамицин, амикацин, рифабутин, ломефлоксацин — по сравнению с препаратами I ряда в целом менее эффективны или более токсичны. Эти средства назначают:

1) при непереносимости основных противотуберкулезных препаратов;
2) лечении резистентных (устойчивых к лечению) форм туберкулеза.

В связи с другими механизмами противомикробного действия резервные препараты могут быть эффективны в отношении микобактерий, резистентных к препаратам I ряда.

Резервные препараты применяют также в дополнение к препаратам I ряда для замедления развития резистентности микобактерий.

Лечение туберкулеза обычно проводят в два этапа.

Начальную (интенсивную) фазу терапии (направлена на прекращение размножения микобактерий и уменьшение их количества) проводят в течение 3—4 месяцев, назначая одновременно не менее 4 препаратов, например изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин (или этамбутол).

Затем следует фаза продолжения лечения (менее интенсивная терапия; направлена на уничтожение персистирующих внутриклеточных микобактерий), во время которой назначают 2—3 препарата, к которым микобактерии проявили наибольшую чувствительность.

При формах туберкулеза, устойчивых к лекарственной терапии, интенсивную фазу лечения проводят 4—5 резервными препаратами в течение 6 месяцев. В этом случае фаза продолжения лечения продолжается не менее 12 месяцев.

46.1. Гидразид изоникотиновой кислоты и его производные

Изониазид (Isoniazid) — синтетическое соединение; гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК). Действует избирательно на микобактерии туберкулеза (нарушает синтез миколиевых кислот в клеточной оболочке микобактерий). Оказывает бактерицидное действие на делящиеся микобактерии и бактериостатическое — на покоящиеся микобактерии. Хорошо проникает внутрь клеток, в спинномозговую жидкость, в плевральную жидкость. В связи с этим эффективен в отношении микобактерий, которые находятся не только внеклеточно, но и внутри клеток (например, в макрофагах), а также в казеозных очагах. Препарат назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно.

Биотрансформация изониазида происходит путем его ацетилирования. У разных людей скорость ацетилирования изониазида различна, поэтому $t_{1/2}$ изониазида у «быстрых ацетилаторов» около 1 ч, а у «медленных ацетилаторов» — 2,5 ч.

Побочные эффекты изониазида:

- аллергические реакции;
- периферическая полинейропатия (образует пиридоксальгидразон и нарушает обмен пиридоксина);
- неврит зрительного нерва;
- нарушения ЦНС: бессонница, двигательное возбуждение (могут быть судороги), психотические реакции, связанные с:
  - ингибированием глутаматдекарбоксилазы и нарушением образования ГАМК из глутаминовой кислоты;
  - ингибированием моноаминоксидазы (МАО);
- нарушения функции печени;
- повышение артериального давления;
- гинекомастия, дисменорея;
- гипергликемия.

Особенно выражены побочные эффекты у «медленных ацетилаторов». Противопоказан изониазид при эпилепсии, острой печеночной недостаточности, значительной артериальной гипертензии.

Фтивазид (Ftivazide) и **метазид** (Metazide) по сравнению с изониазидом менее эффективны; применяются при непереносимости изониазида.

46.2. Антибиотики

Рифамицины. К рифамицинам относятся рифампицин, рифамицин, рифабутин.

Рифампицин (Rifampicin) — антибиотик широкого спектра действия. Действует на стрептококки, пневмококки, стафилококки (в том числе устойчивые к бензилпенициллину), менингококки, гонококки, гемофильную палочку, хламидии, легионеллы, микоплазмы, микобактерии лепры.

На микобактерии туберкулеза рифампицин действует бактерицидно, нарушая синтез РНК. Эффективен в отношении внутриклеточных форм бактерий и микобактерий в казеозных оча-

гах. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте; хорошо распределяется; пик действия через 2—4 ч; $t_{1/2}$ — 5 ч.

Назначают рифампицин внутрь или внутривенно при туберкулезе, а также при отитах, бронхитах, пневмониях, пиелонефрите, холецистите, остеомиелите, гонорее и лепре.

В сочетании с доксициклином рифампицин является препаратом выбора при бруцеллезе.

К рифампицину быстро развивается устойчивость микобактерий. Поэтому препарат назначают только в комбинациях с другими противотуберкулезными средствами.

Побочные эффекты рифампицина:

- тошнота;
- головокружение;
- атаксия;
- нарушения функции печени;
- тромбоцитопения;
- аллергические реакции;
- окрашивание слезной жидкости, слюны, пота, мочи в оранжевый цвет.

Рифампицин — индуктор микросомальных ферментов печени, поэтому при одновременном назначении других лекарственных средств (глюкокортикоидов, препаратов половых гормонов) эффективность этих средств может снижаться.

Рифамицин (Rifamycin) плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Поэтому препарат вводят внутримышечно или внутривенно при туберкулезе, сепсисе, бактериальных заболеваниях дыхательных путей, ЛОР-органов, желчевыводящих путей. В виде ушных капель рифамицин применяют при наружном и среднем отитах.

Рифабутин (Rifabutine) назначают внутрь при туберкулезе. Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу, что ведет к снижению синтеза аминокислот.

Аминогликозиды. К аминогликозидам относятся стрептомицин, канамицин и амикацин.

Стрептомицин (Streptomycin) был первым эффективным противотуберкулезным антибиотиком. За открытие стрептомицина S. A. Waksman (США) в 1952 г. получил Нобелевскую премию.

Стрептомицин (полярное соединение) плохо проникает в клетки и действует в основном на внеклеточные микобактерии. К стрептомицину быстро развивается резистентность микобактерий.

Стрептомицин — антибиотик широкого спектра действия; применяется при лечении чумы, бруцеллеза, туляремии.

Канамицин (Kanamycin) и **амикацин** (Amikacin) действуют на микобактерии, устойчивые к стрептомицину.

Антибиотики из других групп. Циклосерин (Cycloserin) — антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез пептидогликана и таким образом уменьшает прочность клеточной стенки бактери. Применяется в основном при туберкулезе, а также при инфекциях мочевыводящих путей.

Капреомицин (Capreomycin) — полипептидный антибиотик; нарушает синтез белков микроорганизмов. На Mycobacterium tuberculosis действует бактериостатически. Эффективен в отношении внутриклеточных возбудителей. Применяют при легочных формах туберкулеза; вводят внутримышечно.

Виомицин (Viomycin) — антибиотик широкого спектра действия. Противотуберкулезное средство II ряда. Может оказывать токсическое действие на слуховой нерв.

46.3. Фторхинолоны

Ломефлоксацин (Lomefloxacin) чаще других фторхинолонов *(с.)* применяют при лечении туберкулеза. Противотуберкулезными свойствами обладают также **ципрофлоксацин** (Ciprofloxacin) и **офлоксацин** (Ofloxacin).

46.4. Тиоамиды

Этионамид (Ethionamide) и **протионамид** (Prothionamide) нарушают синтез миколевых кислот в оболочке микобактерий туберкулеза. Действуют на внеклеточные и внутриклеточные формы микобактерий. Назначаются внутрь.

46.5. Противотуберкулезные средства из других групп

Этамбутол (Ethambutol) действует туберкулостатически на внеклеточные и внутриклеточные микобактерии. Устойчивость микобактерий к этамбутолу развивается медленно. Препарат назначают внутрь.

Побочные эффекты этамбутола:

- тошнота;
- головная боль;
- неврит зрительного нерва (нарушается цветовое зрение);
- артралгии (снижение экскреции мочевой кислоты);
- кожные сыпи.

Пиразинамид (Pyrazinamide) — синтетическое противотуберкулезное средство. Назначают внутрь в составе комбинированной терапии туберкулеза.

Побочные эффекты пиразинамида:

- артралгия;
- кожные сыпи;
- диспепсия;
- вестибулярные нарушения;
- дезориентация;
- периферическая нейропатия.

46.6. Комбинированные противотуберкулезные средства

При лечении туберкулеза одновременно назначают несколько противотуберкулезных средств. Существуют готовые комбинированные препараты:

- **рифинаг** (Rifinah; изониазид + рифампицин);
- **тибинекс** (Tibinex; изониазид + рифампицин);
- **трикокс** (Tricox; изониазид + рифампицин + пиразинамид);
- **майрин** (Myrin; изониазид + рифампицин + этамбутол);
- **майрин II** (Myrin II; изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол).

Таблица 18. Основные сведения об эффективности противобактериальных средств[1]

Возбудители	Противобактериальные средства
Грамположительные кокки	
Staphylococcus aureus:	
Не продуцирующие β -лактамазу	Бензилпенициллин (цефалоспорины, ванкомицин)
Продуцирующие β -лактамазу	Флуклоксациллин (цефалоспорины II, ванкомицин, клиндамицин, макролиды)
Метициллин-резистентные	Ванкомицин (хинупристин/дальфопристин, линезолид)
Метициллин/ванкомицин-резистентные	Хинупристин/дальфопристин (линезолид)
Streptococcus pyogenes	Бензилпенициллин, амоксициллин (ванкомицин, макролиды, клиндамицин)
Streptococcus viridans	Бензилпенициллин, гентамицин (цефтриаксон, ванкомицин)
Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)	Бензилпенициллин, амоксициллин (макролиды, клиндамицин, ко-тримоксазол)
Грамотрицательные кокки	
Neisseria meningitidis	Бензилпенициллин (цефтриаксон, хлорамфеникол)
Neisseria gonorrhoeae	Цефтриаксон, ципрофлоксацин (доксициклин, спектиномицин)
Moraxella catarrhalis	Амоксиклав, ко-тримоксазол (цефалоспорины II—III, ципрофлоксацин, тетрациклины, эритромицин)
Грамположительные палочки	
Bacillus anthracis	Бензилпенициллин (эритромицин, доксициклин, хлорамфеникол)
Clostridium tetani	Бензилпенициллин, ванкомицин (клиндамицин, доксициклин)
Clostridium perfringens	Бензилпенициллин (цефокситин, клиндамицин, имипенем, хлорамфеникол, доксициклин)
Clostridium difficile	Ванкомицин внутрь (метронидазол)
Corinobacterium diphtheriae	Макролиды (клиндамицин, рифампицин)
Грамотрицательные палочки	
Escherichia coli	Инфекции мочевых путей — ципрофлоксацин (амоксиклав, азтреонам, аминогликозиды, ко-тримоксазол) Системные инфекции — ципрофлоксацин (аминогликозиды, амоксиклав, ко-тримоксазол)
Salmonella typhi	Ципрофлоксацин, цефтриаксон (ампициллин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол)
Shigella	Ципрофлоксацин (ко-тримоксазол, ампициллин)

Таблица 18. Продолжение

Возбудители	**Противобактериальные средства**
Klebsiella pneumoniae	Цефалоспорины (аминогликозиды, ципрофлоксацин, азтреонам, амоксиклав, имипенем)
Proteus vulgaris (индолпозитивный)	Цефалоспорины III, ципрофлоксацин (амоксиклав, азтреонам, имипенем)
Proteus mirabilis (индолнегативный)	Ампициллин, амоксициллин (ципрофлоксацин, аминогликозиды)
Yersinia pestis	Стрептомицин, доксициклин (ципрофлоксацин, хлорамфеникол)
Yersinia enterocolitica	Ко-тримоксазол (цефалоспорины III, ципрофлоксацин)
Pseudomonas aeruginosa	Инфекции мочевого тракта — антисинегнойные пенициллины, цефтазидим, ципрофлоксацин (тобрамицин, азтреонам, имипенем) Системные инфекции — антисинегнойные пенициллины, цефтазидим, тобрамицин (ципрофлоксацин, азтреонам, имипенем)
Vibrio cholerae	Доксициклин, ципрофлоксацин (ко-тримоксазол, хлорамфеникол)
Helicobacter pylori	Рокситромицин, ампициллин, метронидазол
Legionella pneumophila	Макролиды, фторхинолоны (ко-тримоксазол, доксициклин)
Haemophilus influenzae	Ко-тримоксазол, амоксиклав, цефуроксим аксетил (ципрофлоксацин, азитромицин, хлорамфеникол)
Brucella	Доксициклин + рифампицин (гентамицин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол)
Bordetella pertussis	Макролиды (ампициллин, ко-тримоксазол)
Francisella tularensis	Стрептомицин (доксициклин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин)
Bacteroides fragilis	Орофарингеальные инфекции — амоксиклав (метронидазол, клиндамицин) Гастроинтестинальные инфекции — метронидазол, клиндамицин (имипенем)
Актиномицеты	
Nocardia asteroids	Ко-тримоксазол (амикацин, имипенем, амоксиклав, цефтриаксон)
Спирохеты	
Treponema pallidum	Бензилпенициллин (доксициклин)
Borrelia burgdorferi	Доксициклин, цефтриаксон (амоксициллин, бензилпенициллин, макролиды, тетрациклины)

Таблица 18. Окончание

Возбудители	Противобактериальные средства
Риккетсии	
Rickettsia prowazekii	Доксициклин (хлорамфеникол)
Хламидии	
Chlamidia trachomatis	Доксициклин, азитромицин (сульфониламиды, амоксициллин)
Chlamidia psittaci	Доксициклин (хлорамфеникол)
Chlamidia pneumoniae	Доксициклин, азитромицин (фторхинолоны)
Микоплазмы	
Mycoplasma pneumoniae	Доксициклин, макролиды
Ureaplasma urealyticum	Доксициклин, макролиды
Пневмоцисты	
Pneumocystis carinii	Ко-тримоксазол

[1] В скобках указаны препараты резерва.

Противогрибковые средства

Глава 47. Противогрибковые средства

Заболевания, вызываемые патогенными грибами, называют микозами. Различают системные микозы и поверхностные микозы (дерматомикозы). Отдельно выделяют кандидамикоз (кандидоз), который может быть системным и поверхностным.

Системные (глубокие) микозы:

- оппортунистические микозы (вызываются сапрофитной флорой) — аспергиллез (легкие, ЦНС, кожа слухового прохода);
- эндемические микозы — криптококкоз (ЦНС, легкие, эндокардит), бластомикоз (легкие), кокцидиоидомикоз (легкие), гистоплазмоз (легкие, кишечник).

Возможен грибковый сепсис.

Дерматомикозы: трихофития, микроспория, эпидермофития — поражения кожи и ее придатков (волос, ногтей).

Кандидамикоз - вызывается дрожжеподобными грибами *Candida.* Кандидамикоз может быть:

1) поверхностным (поражения слизистых оболочек ротовой полости, кишечника, половых органов, кожи);

2) системным (поражения легких, ЦНС, мочеполовой системы, суставов; возможен кандидамикозный сепсис).

В отличие от бактерий цитоплазматическая мембрана грибов содержит эргостерол, синтез или функции которого нарушают противогрибковые средства *(рис. 85)*. Поэтому противогрибковые средства не действуют на бактерии, а большинство противобактериальных средств не действует на грибы.

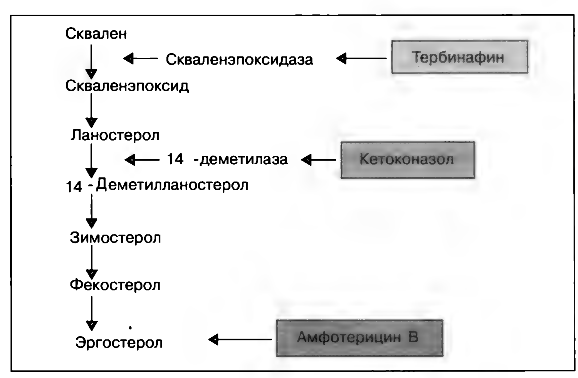


Рис. 85. Направленность действия противогрибковых средств

В качестве противогрибковых средств применяют некоторые антибиотики, а также синтетические средства.

47.1. Антибиотики

В качестве противогрибковых средств применяют полиеновые антибиотики и гризеофульвин.

Полиеновые антибиотики

К полиеновым антибиотикам относят амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин. Молекулы этих антибиотиков содержат липофильную (полиеновую) и гидрофильную части *(рис. 86)*. Липофильная часть молекулы взаимодействует с эргостеролом цитоплазматической мембраны и образует кольцо, внутри которого гидрофильная часть молекулы образует канал, через который из клетки удаляются ионы K^+, Mg^{2+} *(рис. 87)*. В зависимости от дозы препараты оказывают фунгистатическое или фунгицидное действие.

Амфотерицин В (Amphotericin В; амбизом) вводят внутривенно капельно при криптококкозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, гистоплазмозе, аспергиллезе, системном кандидамикозе. При грибковых поражениях ЦНС возможно интратекальное введение. Амфотерицин В не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому внутрь его назначают только при гриб-

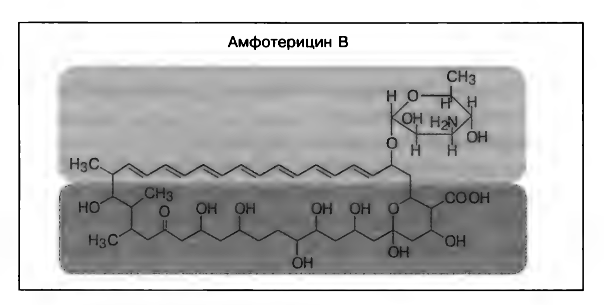


Рис. 86. Химическая структура амфотерицина В

Полиеновая часть молекулы амфотерицина В липофильна; часть молекулы с гидроксидами гидрофильна.

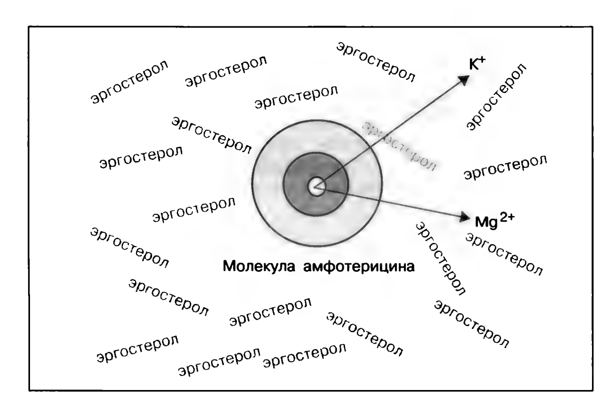


Рис. 87. Действие амфотерицина В

В эргостероле клеточной мембраны грибов молекула амфотерицина В образует ионный канал, через который клетка гриба теряет ионы K^+ и Mg^{2+}.

ковых поражениях кишечника. Препарат применяют также местно в виде мази при поверхностном кандидамикозе.

В цитоплазматической мембране грибов амфотерицин В необратимо связывается с эргостеролом и в зависимости от дозы оказывает фунгистатическое или фунгицидное действие. Период полуэлиминации амфотерицина В — 24—48 ч; увеличивается при систематическом назначении.

Побочные эффекты амфотерицина В при внутривенном введении:

- повышение температуры, озноб;
- головная боль;
- тошнота, рвота;
- снижение артериального давления;
- флебиты;
- нарушения функции почек (поражения клубочков и канальцев почек);

- нарушения периферической нервной системы;
- гипокалиемия, гипомагниемия, сердечные аритмии;
- нарушения системы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- легочные инфильтраты, кожные сыпи;
- возможны анафилактические реакции, судороги.

Нистатин (Nystatin) сходен по свойствам с амфотерицином В, но более токсичен, поэтому применяется только местно. Местное действие нистатин оказывает и при назначении внутрь, так как не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Применяют нистатин в виде глазных капель при кандидамикозном поражении глаз, а также в мази при кандидамикозе кожи, слизистых оболочек рта (молочница), половых органов. При вагинальном кандидамикозе используют вагинальные суппозитории с нистатином. Внутрь нистатин назначают для профилактики и лечения кандидамикоза кишечника (может быть связан с назначением внутрь антибиотиков широкого спектра действия, подавляющих нормальную флору кишечника).

Леворин (Levorine) сходен по свойствам и применению с нистатином. Назначают внутрь при кандидамикозе слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта и наружно в виде мази при кандидамикозе кожи, половых органов.

Натамицин (Natamycin; пимафуцин) — тетраеновый антибиотик; эффективен в отношении грибов *Candida*, менее — в отношении дерматомицетов. Назначают натамицин внутрь при кандидамикозе кишечника (не всасывается в желудочно-кишечном тракте), наружно в виде крема при кандидамикозе кожи (в частности, кожи наружного слухового прохода) и слизистых оболочек. При вульвовагинальном кандидамикозе натамицин применяют в виде вагинального крема, вагинальных суппозиториев.

Гризеофульвин

Гризеофульвин (Griseofulvin) эффективен только при дерматомикозах (поражения кожи, волос, ногтей). Препарат назначают внутрь. Гризеофульфин депонируется (накапливается) в тканях, содержащих кератин (кожа, волосы, ногти), и в клетках, продуцирующих кератин.

В микротубулах грибов гризеофульвин связывается с белком тубулином, нарушает его полимеризацию и образование микротубул. В связи с этим нарушаются рост и деление грибковых клеток.

Гризеофульвин оказывает фунгистатическое действие. Препарат препятствует заражению грибами новых тканей, содержащих кератин. Полное выздоровление наступает после естественного удаления зараженных тканей. Поэтому лечение продолжается обычно в течение 3—6—12 месяцев.

Побочные эффекты гризеофульвина:

- головная боль, спутанность сознания, нарушения памяти и суждений;
- тошнота, рвота, нарушения вкуса;
- нарушения функции печени;
- фотосенсибилизация кожи, кожные сыпи.

Гризеофульвин индуцирует синтез микросомальных ферментов печени и поэтому может ослаблять действие других лекарственных веществ, в частности глюкокортикоидов, препаратов половых гормонов (в том числе пероральных контрацептивов).

Противопоказан гризеофульвин при язвенной болезни, после перенесенного гепатита, при заболеваниях почек, невритах зрительного или слухового нерва.

47.2. Синтетические противогрибковые средства

Выделяют:

1) антиметаболиты;
2) азолы;
3) аллиламины;
4) противогрибковые средства разного строения.

Антиметаболиты

Флуцитозин (Flucytosine) — 4-амино-5-фторпиримидин. Эффективен при криптококкозе, системном кандидамикозе. Оказывает фунгистатическое действие. Флуцитозин захватывается клеткой гриба с помощью специфической цитозинпермеазы (имеется в мембранах грибов, но не в клетках тканей человека). В клетках грибов флуцитозин дезаминируется и превращается в 5-фторурацил, а затем в 5-фтор-2-диоксиуридиловую кислоту, которая ингибирует тимидилатсинтазу и таким образом нарушает синтез пиримидинов. Соответственно, нарушается синтез ДНК. Кроме того, 5-фторурацил включается в синтез белков вместо урацила и нарушает синтез белков.

Флуцитозин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер; концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляет 70—85% от его концентрации в плазме крови. Назначают флуцитозин внутрь или внутривенно капельно в комбинации с амфотерицином В при криптококкозе (в частности, при криптококкозном менингите). Флуцитозин усиливает действие амфотерицина В; это позволяет использовать меньшие дозы амфотерицина В и таким образом уменьшить его побочное действие. Кроме того, флуцитозин применяют при кандидамикозе ЦНС, мочевыводящих путей и др.

Побочные эффекты флуцитозина:

- тошнота, рвота, диарея;
- нарушения функции печени;
- угнетение костного мозга (может быть компенсировано назначением препаратов колониестимулирующих факторов);
- алопеция (облысение).

Азолы

Противогрибковые средства этой группы эффективны при системных микозах, дерматомикозах и кандидамикозе.

Азолы нарушают синтез эргостерола на одном из промежуточных этапов — ингибируют ланостерол-14-деметилазу и в связи с этим нарушают деметилирование ланостерола *(см. рис. 85)*. В зависимости от дозы действуют фунгистатически или фунгицидно.

Выделяют:

1) имидазолы;
2) триазолы.

Имидазолы — кетоконазол, миконазол, клотримазол, эконазол, изоконазол, бифоназол, оксиконазол — нарушают синтез эргостерола клеточной мембраны возбудителей системных микозов, дерматомицетов и грибов *Candida*.

Кетоконазол (Ketoconazole; низорал) назначают внутрь 1 раз в день в виде теблеток или суспензии при гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, системном кандидамикозе. При дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе кетоконазол применяют наружно в виде крема, при вагинальном кандидамикозе — в вагинальных суппозиториях, при себорейной экземе — в составе шампуни (наносят на волосы на 3—5 мин, а затем смывают).

Побочные эффекты кетоконазола:

- головная боль, парестезии;
- светобоязнь;
- тошнота, рвота, боли в животе;
- нарушения функции печени;
- нарушение синтеза тестостерона (снижение либидо, импотенция, олигоспермия, гинекомастия) и гидрокортизона;
- при местном применении — чувство жжения.

Миконазол (Miconazole) можно применять внутрь и парентерально. Однако в связи с токсичностью в настоящее время миконазол применяют в основном местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе (в частности, при вульвовагинальном кандидамикозе в форме вагинальных таблеток, суппозиториев).

Только местно (при дерматомикозах, кандидамикозе кожи и слизистых оболочек) используют:

- **клотримазол** (Clotrimazole) — раствор для наружного применения, крем, вагинальный крем, вагинальные таблетки;
- **эконазол** (Econazole) — крем, вагинальные суппозитории, аэрозоль для наружного применения;
- **изоконазол** (Isoconazole) — крем для наружного и интравагинального применения;
- **бифоназол** (Bifonazol; бифосин) — растворы, присыпка, крем;
- **оксиконазол** (Oxiconazole) — крем при дерматомикозах.

Триазолы (флуконазол, итраконазол), по сравнению с имидазолами, действуют на 14-деметилазу грибов более избирательно; в целом более эффективны (действуют фунгицидно) и менее токсичны (не влияют существенно на эндокринные функции). Препараты хорошо всасываются в ЖКТ; концентрация в спинномозговой жидкости составляет 60—80% от концентрации в плазме крови.

Флуконазол (Fluconazole; дифлюкан) назначают внутрь в капсулах 1 раз в сутки при криптококкозе (при криптококкозном менингите вводят также внутривенно), системном и поверхностном кандидамикозе (в частности, при орофарингеальном и урогенитальном кандидамикозе), дерматомикозах, онихомикозах. Препарат применяют также при гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе.

Побочные эффекты флуконазола:

- головная боль;
- тошнота;
- диарея;
- реже — нарушения функции печени, нейтропения, алопеция.

Итраконазол (Itraconazole; орунгал) сходен по свойствам с флуконазолом; отличается высокой эффективностью при аспергиллезе. Назначают внутрь в капсулах 1 раз в сутки при аспергиллезе, гистоплазмозе, бластомикозе, а также при орофарингеальном и урогенитальном кандидамикозе, онихомикозах. В виде раствора итраконазол применяют при кандидамикозе полости рта и пищевода у ВИЧ-позитивных больных.

Аллиламины

Тербинафин (Terbinafine; ламизил) нарушает начальный этап синтеза эргостерола в клеточной мембране грибов (ингибирует скваленэпоксидазу и таким образом нарушает синтез скваленэпоксида; *см. рис. 85*). Оказывает фунгицидное действие. Менее токсичен по сравнению с азолами.

При назначении внутрь тербинафин хорошо всасывается, быстро накапливается в роговом слое кожи и ее придатках (волосы, ногти), где концентрация тербинафина значительно выше, чем в других тканях. Высокоэффективен при онихомикозах (поражения ногтей). Применяют тербинафин внутрь — 1 раз в день при микозах волосистой части головы, онихомикозах и микозах кожи; местно (в виде раствора, крема, спрея) — при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе.

Побочные эффекты тербинафина:

- головная боль, головокружение;
- тошнота;
- диарея;
- кожный зуд, сыпи;
- артралгии, миалгии.

Нафтифин (Naftifine; экзодерил) применяют только местно при дерматомикозах (эпидермофития, трихофития, микроспория), онихофитиях и поверхностном кандидамикозе в виде 1% крема или раствора. Длительность действия — 24 ч.

Разные противогрибковые средства

Аморолфин (Amorolfine) — морфолиновое производное. Нарушает синтез эргостерола на нескольких этапах. Назначают аморолфин местно в виде лака для ногтей Лоцерил при онихомикозах. Хорошо проникает в ногтевую пластинку; эффективная концентрация сохраняется в течение 7—10 дней. В виде крема применяют при дерматомикозах и кандидамикозе кожи. При кандидамикозном вульвовагините используют вагинальный крем.

Циклопирокс (Cyclopirox) сходен по действию с азолами. Применяется местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе в виде крема, раствора, пудры. При вагинальном кандидамикозе используют вагинальный крем, вагинальные суппозитории. При онихомикозах применяют лак для ногтей Батрафен.

Хлорнитрофенол (Chlornitrofenol; нитрофунгин) — противогрибковое и антибактериальное средство. Применяют в виде раствора при дерматомикозах, наружном отите, вызванном аспергиллами. Препарат окрашивает кожу в желтый цвет.

Каспофунгин (Caspofungin) — нарушает синтез β-(1,3)-D-гликана (компонент клеточной стенки грибов; отсутствует в клетках млекопитающих). Применяют путем внутривенной инфузии при аспергиллезе и кандидамикозе, резистентных к азолам.

Препараты выбора при грибковых заболеваниях:

- **системные микозы:**
  - аспергиллез — итраконазол;
  - криптококкоз — амфотерицин B + флуцитозин, флуконазол, итраконазол;
  - бластомикоз — итраконазол;
  - гистоплазмоз — амфотерицин B, итраконазол, флуконазол;
  - кокцидиоидомикоз — флуконазол, итраконазол;

—кандидамикоз — амфотерицин В + флуцитозин, флуконазол;
- **дерматомикозы:**
  —голова — гризеофульвин;
  —тело — азолы, гризеофульвин;
  —стопы — азолы (местно);
  —ногти — тербинафин, аморолфин, циклопирокс;
- **кандидамикоз поверхностный:**
  —кожа — азолы (местно);
  —слизистая оболочка рта — нистатин, флуконазол (внутрь);
  —половые органы — миконазол (местно), флуконазол (внутрь).

Противовирусные средства

Глава 48. Противовирусные средства

Выделяют ДНК-содержащие вирусы (вирусы герпеса, гепатита В, папиллом, аденовирусы) и РНК-содержащие вирусы (вирусы гепатита А, полиомиелита, бешенства, гриппа и других ОРВИ; *табл. 19*).

Особую разновидность составляют РНК-ретровирусы, к которым относятся вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ). Обратная транскриптаза этих вирусов на основе РНК образует ДНК, которая может годами храниться в геноме человека (вирусная ДНК интегрируется в геном хозяина в качестве провируса), а затем быть источником синтеза РНК вируса. Это проявляется синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Вирусы поражают клетки организма и размножаются, используя резервы этих клеток. В развитии вирусов выделяют следующие фазы:

Таблица 19. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций

Возбудители ОРВИ	Заболевания
Ортомиксовирусы (РНК)	
Вирусы гриппа человека	Грипп
Парамиксовирусы (РНК)	
Вирусы парагриппа	Фарингиты, ларингиты, бронхиты, ложный крупп
Респираторно-синцитиальные	Заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных вирусы
Коронавирусы (РНК)	
Респираторные коронавирусы	Заболевания верхних дыхательных путей; сильный насморк
Пикорнавирусы (РНК)	
Риновирусы	Риниты, синуситы, бронхиты
Вирусы Коксаки	Заболевания верхних дыхательных путей
Вирусы ECHO	Острые респираторные заболевания (ОРЗ), пневмонии
Реовирусы (РНК)	
Ортореовирусы	ОРЗ
Аденовирусы (ДНК)	
Аденовирусы человека	ОРЗ, конъюнктивиты, фарингиты, пневмонии

1) адсорбция (фиксация) вируса на мембране клетки хозяина (соединение с рецептором вируса);
2) проникновение (пенетрация) вируса в клетку путем рецептор-зависимого эндоцитоза;
3) депротеинизация (утрата белковой оболочки вируса);
4) репликация (размножение);
5) сборка вирионов;
6) выход вирионов из клетки.

Для профилактики и лечения вирусных заболеваний проводят иммунизацию, назначают противовирусные лекарственные средства.

48.1. Иммунизация

Для предупреждения вирусных заболеваний проводят активную и пассивную иммунизацию. Для активной иммунизации используют вакцины. Пассивную иммунизацию проводят с помощью препаратов иммуноглобулинов.

Иммуноглобулин человека нормальный (Human normale immunoglobulin; сандоглобулин) содержит IgG из крови здоровых доноров. Антитела, которые содержатся в препарате, нейтрализуют вирусы и препятствуют присоединению вирусов к клеткам. Вводят препарат внутривенно для профилактики гриппа, вирусного гепатита, кори, полиомиелита, бешенства и др.

48.2. Средства, нарушающие вход вирусов в клетки

Энфувиртид (Enfuvirtide) нарушает вход в клетки вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ). Назначают ВИЧ-инфицированным больным под кожу 2 раза в сутки.

48.3. Средства, нарушающие депротеинизацию вирусов

Римантадин (Rimantadine) — производное адамантана; сходен с амантадином (мидантаном), но превосходит его по противовирусному действию и не проникает в ЦНС. Эффективен в отношении вирусов гриппа А.

Вирус гриппа А взаимодействует с рецептором клетки и проникает в клетку путем рецептор-зависимого эндоцитоза с образованием эндосомы, внутри которой находится вирус. H^+—АТФаза мембраны эндосомы способствует проникновению ионов H^+ внутрь эндосомы. Белок М2 оболочки вируса выполняет роль ионного канала для ионов H^+. Проникновение ионов H^+ через оболочку вируса внутрь вируса ведет к ацидификации цитозоля вируса, диссоциации матриксного протеина и депротеинизации вируса (устранению его оболочки).

Римантадин связывает белок М2 и препятствует проникновению ионов H^+ через оболочку вируса внутрь вируса и, соответственно, депротеинизации вирусной частицы. Применяют римантадин в основном для профилактики гриппа А. Препарат назначают внутрь 2 раза в день.

Амантадин (Amantadine) сходен по свойствам с римантадином. Применяют для профилактики гриппа A_2 (назначают внутрь или внутривенно капельно), а также в качестве противопаркинсонического средства *(с.138)*.

Тромантадин (Tromantadine) применяют наружно при заболеваниях, вызванных *Herpes simplex* 1 и 2, *Varicella zoster*.

48.4. Аналоги нуклеотидов (аномальные нуклеотиды)

Таблица 20. Вирусы герпеса человека

Вирусы герпеса человека (ВГЧ)	Заболевания
Вирус простого герпеса-1 (ВПГ-1)	Орофациальный герпес
ВПГ-2	Генитальный герпес
ВГЧ-3 (*Varicella zoster*)	Опоясывающий лишай Ветряная оспа
ВГЧ-4 (вирус Эпштейна—Барр)	Инфекционный мононуклеоз
ВГЧ-5 (цитомегаловирус)	Ретинит, пневмония, поражения кишечника
ВГЧ-6	Внезапная экзантема у детей Синдром хронической усталости у взрослых
ВГЧ-7	Синдром хронической усталости
ВГЧ-8	Саркома Капоши

К этой группе соединений относятся синтетические производные нуклеотидов (гуанина, аденина, тимидина), нарушающие синтез ДНК или РНК вирусов.

Ацикловир (Aciclovir; зовиракс) — синтетический аналог гуанина. Эффективен в отношении вирусов *Herpes simplex* (простой герпес) и *Herpes zoster* (опоясывающий лишай, ветряная оспа; *табл. 20*).

Ацикловир проникает в клетки, зараженные вирусом, при участии тимидинкиназы вируса. Под влиянием тимидинкиназы вируса происходит фосфорилирование ацикловира — образуется ацикловира монофосфат. Ферменты клетки производят дальнейшее фосфорилирование с образованием ацикловира трифосфата, который:

1) ингибирует ДНК-полимеразу вируса;
2) инкорпорируется в ДНК вируса и препятствует ее удлинению («терминатор элонгации ДНК»).

В результате синтез ДНК прекращается, нарушается репликация вируса *(рис. 88)*.

Применяют ацикловир при простом герпесе 1 и 2 (орофациальный и генитальный герпес) и опоясывающем лишае. При герпетическом кератоконъюнктивите используют глазную мазь (закладывают за веко 5 раз в день), при поражениях кожи и слизистых оболочек — крем (4—5 раз в день). Кроме того, препарат назначают внутрь (биодоступность — 15—30%) при ветряной оспе и опоясывающем лишае и внутривенно капельно (при герпетических поражениях легких, герпетическом менингоэнцефалите).

Побочные эффекты ацикловира:

- головная боль;
- тошнота, рвота;
- диарея;
- при внутривенном введении — флебиты;

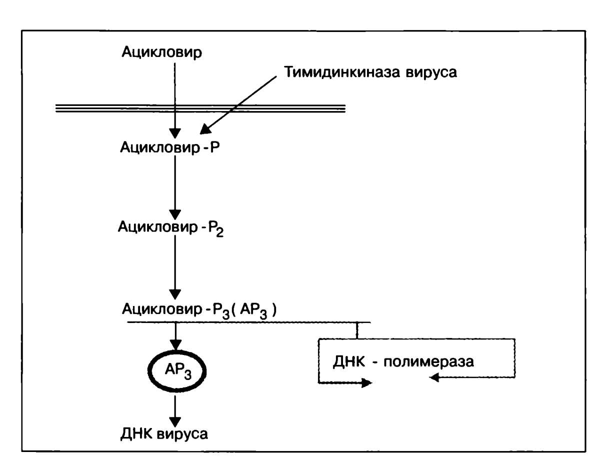


Рис. 88. Механизм противовирусного действия ацикловира

- кратковременные нарушения функции почек.

Валацикловир (Valaciclovir; валтрекс) — пролекарство. По сравнению с ацикловиром обладает более высокой биодоступностью — 70%. В организме превращается в ацикловир. Препарат назначают внутрь 2—3 раза в день при опоясывающем лишае, герпесе глаз, губ, гениталий.

Ганцикловир (Ganciclovir) — синтетический аналог ацикловира, в 25—100 раз более эффективный при цитомегаловирусной инфекции (ретинит, пневмония, поражения кишечника, инфекция новорожденных). Препарат может оказывать угнетающее действие на костный мозг и вызывать нейтропению, тромбоцитопению, анемию, а также нарушать зрение, вызывать атаксию, парестезии, аритмии, нарушать функции печени, почек, тестикул. Назначают внутривенно при цитомегаловирусной инфекции по жизненным показаниям.

Пенцикловир (Penciclovir) применяют внутрь при острой герпетической инфекции, опоясывающем лишае, постгерпетической невралгии, а также наружно каждые 2 ч при поражениях кожи, вызванных вирусом простого герпеса.

Фамцикловир (Famciclovir) — пролекарство, обладающее достаточно высокой биодоступностью. В организме превращается в пенцикловир, который эффективен в отношении *Herpes simplex* 1 и 2, *Varicella zoster*. Назначают внутрь при опоясывающем лишае и генитальном герпесе.

Идоксуридин (Idoxuridine) — синтетический аналог тимидина. Препарат токсичен, поэтому применяется только местно при герпетических поражениях глаз в виде глазных капель каждый час (ночью — каждые 2 ч).

Рибавирин (Ribavirin; рибамидил) — противовирусное средство широкого спектра действия (действует на РНК- и ДНК-содержащие вирусы. Содержит рибозу, связанную с основанием, похожим на пурины). Механизм действия недостаточно ясен. Тормозит синтез вирусных ДНК и РНК. Применяют рибавирин в основном при поражениях дыхательных путей, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (чаще всего у детей раннего возраста), а также при хроническом вирусном гепатите С (в комбинации с интерфероном альфа). Эффективен при герпесе, ветряной оспе, гриппе А и В. Препарат назначают внутрь; в детской практике применяют ингаляционно в виде аэрозоля.

Ненуклеозидные ингибиторы ДНК-полимеразы

Фоскарнет натрий (Foscarnet sodium) — производное фосфономуравьиной кислоты; дериват пирофосфата. Ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса (соединяется с местами связывания пирофосфата). Применяют фоскарнет натрия при цитомегаловирусном ретините (у больных СПИДом), опоясывающем лишае и простом герпесе. Препарат вводят внутривенно. При простом герпесе применяют местно в виде мази. При системном действии препарат нефротоксичен, может угнетать лейкопоэз; вызывает гипокальциемию и гипомагниемию (хелатор двухвалентных ионов). Может вызывать аритмии, судороги.

Антисенсовые олигонуклеотиды

Антисенсовыми олигонуклеотидами называют цепочки из 15—20 нуклеотидов, комплементарные к вирусной РНК и способные блокировать репликацию вирусов. При деградации мРНК нарушается синтез белков.

Фомивирсен (Fomivirsen; витравен) — фосфотионатный олигонуклеотид; связывает мРНК и нарушает образование белков цитомегаловируса. При цитомегаловирусной инфекции активнее ганцикловира. Вводят фомивирсен интравитреально (в стекловидное тело глаз) при цитомегаловирусном ретините.

48.5. Ингибиторы нейраминидаз

Препараты этой группы применяют для профилактики и лечения гриппа А и В.

Вирус гриппа соединяется с клетками эпителия дыхательных путей за счет взаимодействия гемагглютинина (белок оболочки вируса) и сиаловых кислот (компонент мембранных гликопротеинов эпителия). При созревании вириона взаимодействие гемагглютинина и сиаловой кислоты препятствует выходу вириона из клетки. Нейраминидазы вируса (связаны с оболочкой вируса) отделяют сиаловую кислоту от гликопротеинов и способствуют отделению вируса от клетки.

Нейраминидазы выделяются вирусами гриппа и инактивируют избыток рецепторов для вирусов на мембранах эпителиальных клеток дыхательных путей. Это способствует распространению вирусов по дыхательных путям.

При ингибировании нейраминидаз вирусы в большом количестве задерживаются на клетках эпителия и не распространяются на другие клетки.

Ингибиторы нейраминидаз осельтамивир и занамивир сходны по химической структуре с сиаловой кислотой.

Осельтамивир (Oseltamivir; тамифлю) ингибирует нейраминидазы и таким образом препятствуют распространению вирусов по поверхности эпителия дыхательных путей. Эффективен при гриппе А и В. Назначают осельтамивир внутрь (биодоступность — 70%).

Занамивир (Zanamivir) сходен по свойствам с осельтамивиром, но в связи с низкой биодоступностью применяется ингаляционно и интраназально.

48.6. Средства, применяемые при СПИДе

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к РНК-содержащим вирусам. Под влиянием обратной транскриптазы (ревертазы) на основе РНК вируса синтезируется ДНК, которая проникает в ядро клетки (интегрируется в геном клетки хозяина), где может находиться в латентном состоянии в течение ряда лет и затем стать источником образования вирусной РНК.

ВИЧ поражает TCD4+ (Т-лимфоциты, взаимодействующие с антиген-презентирующими клетками) и в связи с этим значительно снижает иммунную защиту организма. Это ведет к развитию СПИДа (синдром приобретенного иммунодефицита), который проявляется в форме различных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Характерные осложнения СПИДа: кандидамикоз, криптококкозный менингит, герпес, цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмония, токсоплазмозный энцефалит, ТБЦ, сальмонеллез, бактериальный сепсис, саркома Капоши.

Для воздействия на ВИЧ применяют:

1) аналоги нуклеотидов;
2) ингибиторы протеаз.

Аналоги нуклеотидов

Зидовудин (Zidovudine; азидотимидин) — синтетический аналог тимидина. Зидовудина трифосфат ингибирует обратную транскриптазу и инкорпорируется в растущую провирусную ДНК, прерывая ее рост. Назначают препарат внутрь 6 раз в сутки.

Побочные эффекты зидовудина:

- анемия;
- тошнота;
- головная боль;
- бессонница;
- артралгии, миалгии;
- гранулоцитопения;
- нарушения функции печени.

Вместе с зидовудином назначают аналоги других нуклеотидов — **зальцитабин** (Zalcitabine; аналог цитозина), **диданозин** (Didanosine; синтетический аналог дезоксиаденозина), **ламивудин** (Lamivudine; аналог пиримидина), **ставудин** (Stavudine; аналог тимидина). Назначение этих препаратов может на 1—1,5 года замедлять развитие СПИДа, снижать частоту сопутствующих инфекций.

Абакавир (Abacavir) — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Препарат назначают внутрь.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Эфавиренц (Efavirenz) — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Назначают внутрь.

Невирапин (Nevirapin; вирамун) — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Применяют для лечения больных, зараженных ВИЧ, и для профилактики передачи ВИЧ от матери к новорожденному ребенку.

Ингибиторы ВИЧ-протеаз (ингибиторы созревания ВИЧ)

Протеазы ВИЧ расщепляют нефункциональный полипротеин вируса на функционально активные протеины (ферменты) и структурные белки.

Ингибиторы ВИЧ-протеаз — **индинавир** (Indinavir), **саквинавир** (Saquinavir; фортоваза), **ампренавир** (Amprenavir), **нелфинавир** (Nelfinavir), **ритонавир** (Ritonavir) — снижают активность протеаз. При этом нарушается репликация ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Назначают препараты внутрь совместно с аномальными нуклеотидами.

Применение ингибиторов ВИЧ-протеаз ограничивается в связи с выраженными кожными реакциями (сыпи, синдром Стивенса—Джонсона).

Другие средства, эффективные в отношении ВИЧ

Энфувиртид (Enfuvirtide) — пептид; препятствует входу ВИЧ в клетки. Препарат вводят под кожу 2 раза в сутки.

Средства, применяемые при инфекциях, сопутствующих СПИДу

В связи с нарушением иммунных реакций СПИД сопровождается бактериальными, грибковыми, вирусными, протозойными инфекциями. Поэтому при лечении СПИДа наряду с препаратами, действующими на ВИЧ, назначают другие противовирусные средства, а также противобактериальные, противогрибковые, противопротозойные средства.

Так, препаратом выбора при герпетической инфекции считают **ацикловир**, при цитомегаловирусном ретините — **ганцикловир**, при кандидамикозе и криптококкозном менингите — **флуконазол**, при пневмоцистной пневмонии — **ко-тримоксазол**, при токсоплазмозном энцефалите — **фансидар**.

При саркоме Капоши применяют препараты **интерферонов**, **даунорубицин**, **блеомицин**.

48.7. Препараты интерферонов

Различают интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма.

Противовирусные свойства особенно выражены у интерферона альфа.

Под влиянием интерферонов затрудняется проникновение вирусов в клетки, активируется синтез противовирусных клеточных ферментов, нарушается сборка вирионов и их выход из клетки. Интерфероны повышают активность макрофагов и естественных киллеров.

Интерферон альфа (Interferon alfa) получают из лейкоцитов крови человека; содержит смесь подтипов интерферона альфа. Препарат применяют интраназально для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Парентерально интерферон альфа вводят при вирусном гепатите В и С, остроконечных кондиломах, а также при волосатоклеточном лейкозе, множественной миеломе, саркоме Капоши.

Интерферон альфа-2а (Interferon alfa-2a; роферона-А) применяют внутримышечно при хроническом вирусном гепатите В, вирусных менингоэнцефалите, кератите, конъюнктивите,

при волосато-клеточном лейкозе, хроническом миелолейкозе, саркоме Капоши, раке почки, раке коже, рассеянном склерозе.

Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b; интрон-А, реальдирон) — рекомбинантный препарат интерферона. В виде ректальных суппозиториев применяют у новорожденных при бактериальных и вирусных пневмониях, сепсисе, менингите, герпесной инфекции, хроническом вирусном гепатите B, а также назначают беременным при урогенитальных инфекциях. В виде мази препарат применяют наружно при герпесе. Кроме того, препарат применяют при волосатоклеточном лейкозе, хроническом миелолейкозе, саркоме Капоши, злокачественной миеломе.

Пегалированные интерфероны — пегинтерферон альфа-2a (Peginterferon alfa-2a; пегасис) и **пегинтерферон альфа-2b** (Peginterferon alfa-2b; пегинтрон) — препараты интерферонов длительного действия; соединения интерферонов с монометоксиполиэтиленгликолем, который обеспечивает медленную элиминацию интерферонов. Препараты вводят под кожу 1 раз в неделю.

48.8. Индукторы интерферонов

Тилорон (Tilorone; амиксин) — индуктор синтеза интерферонов, иммуномодулирующее и противовирусное средство. Назначают внутрь для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ, при герпесе, цитомегаловирусной инфекции, вирусном гепатите A, B, C, респираторном и урогенитальном хламидиозе.

Арбидол (Arbidol) — индуктор синтеза интерферонов, иммуностимулирующее и противовирусное средство. Назначают внутрь для профилактики и лечения гриппа A и B и других ОРВИ, при герпетической инфекции, хроническом бронхите.

Аминобензойная кислота (Aminobenzoic acid; актипол) — индуктор синтеза интерферонов, иммуномодулирующее, противовирусное, антиоксидантое средство. Применяют в глазных каплях при кератитах, конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах, вызванных вирусами герпеса, аденовирусами. При поражениях сетчатки глаз препарат вводят паравазально, ретробульбарно.

Циклоферон (Cycloferonum) — индуктор интерферонов, противовирусное и иммуностимулирующее средство. Назначают внутримышечно или внутривенно.

48.9. Разные противовирусные средства

Глицирризиновая кислота (Glycyrrhizinic acid) эффективна в отношении Herpes simplex и Herpes zoster. Ингибирует фосфокиназу и препятствует фосфорилированию кодируемых вирусом белков. Инактивирует вирусы герпеса вне клеток. Препятствует внедрению вирусных частиц в клетки. Назначают в виде спрея для наружного применения или крема при герпесе кожи, слизистой оболочки полости рта, носа, а также при опоясывающем лишае.

Бонафтон (Bonafton) применяют при герпетическом кератите (глазная мазь). Внутрь и местно в виде мази назначают при простом герпесе, опоясывающем лишае, стоматите, гингивите, герпесе половых органов.

Инозина Пранобекс (Inosine Pranobex; изопринозин) — иммуностимулятор, противовирусное средство. Назначают внутрь при вирусных инфекциях.

Растительные противовирусные средства

Алпизарин (Alpisarin) — препарат мангиферина, получаемого из листьев манго. Эффективен в отношении вирусов простого герпеса, Varicella zoster (вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы), цитомегаловируса. Обладает иммуностимулирующим, бактериостатическим и противовоспалительным свойствами. Применяют алпизарин внутрь в таблетках и местно в виде мази при герпесных заболеваниях; 2% и 5% линимент применяют при простом герпесе.

Гипорамин (Hiporhamin) — экстракт из листьев облепихи крушиновидной (Hippophae rhamnoides). Эффективен в отношении вирусов гриппа А и В, аденовирусов, парамиксовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов. Ингибирует вирусные нейраминидазы, индуктор интерферонов. Обладает противобактериальной активностью. Назначают гипорамин в таблетках сублингвально при гриппе А и В, аденовирусной, респираторно-синцитиальной инфекциях и других ОРВИ. Сублингвально и местно в виде мази гипорамин применяют при простом герпесе, опоясывающем лишае, ветряной оспе.

Противопротозойные средства

Глава 49. Противопротозойные средства

Противопротозойными средствами называют лекарственные препараты, которые действуют на простейших — protozoa. Основные группы противопротозойных средств: противомалярийные средства, противоамебные средства; средства, применяемые при трихомониазе, лямблиозе, токсоплазмозе, лейшманиозе.

49.1. Противомалярийные средства

Различают трехдневную малярию (вызывается *Plasmodium vivax* или *Plasmodium ovale*; приступы развиваются через 48 ч), четырехдневную малярию (вызывается *Plasmodium malariae*; приступы развиваются через 72 ч) и тропическую малярию (наиболее тяжелая форма малярии, вызывается *Plasmodium falciparum*; приступы развиваются через 36—72 ч).

После укуса человека комаром, зараженным плазмодием малярии, в кровь человека попадают спорозоиты, которые примерно через 30 мин проникают в клетки печени, где превращаются в **преэритроцитарные формы** плазмодия. По окончании преэритроцитарного цикла (первичный тканевой цикл) тканевые мерозоиты выходят из клеток печени и внедряются в эритроциты, образуя **эритроцитарные формы**.

Эритроцитарные циклы развития плазмодия в зависимости от вида малярии через 2—3 суток заканчиваются разрушением эритроцитов. Это проявляется в форме приступа заболевания с повышением температуры, ознобом. Эритроцитарные циклы повторяются длительное время.

Часть эритроцитарных форм образует половые формы плазмодия — **гамонты**. При укусе комаром больного малярией гамонты проникают в организм комара, где проходят половой цикл

развития, который заканчивается образованием спорозоитов. Таким образом, больной малярией может быть источником заражения других людей.

При трехдневной малярии часть эритроцитарных мерозоитов внедряется в клетки печени, где происходит параэритроцитарный (вторичный тканевой) цикл развития. **Параэритроцитарные формы** плазмодия могут давать начало эритроцитарным формам и таким образом быть причиной рецидивов заболевания *(рис. 89)*.

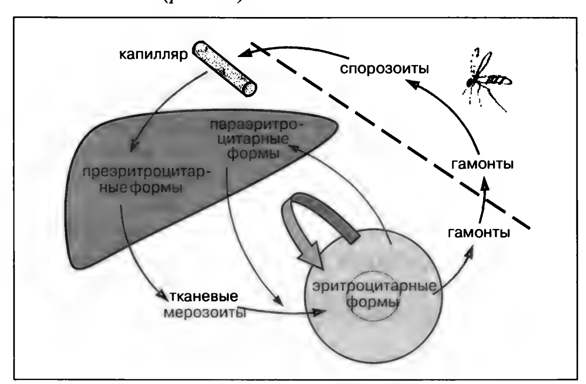


Рис. 89. Схема развития трехдневной малярии

Наиболее опасным проявлением малярии являются приступы заболевания, особенно тяжелые при тропической малярии. Разрушение эритроцитов ведет к закупорке капилляров с нарушением функций различных тканей. Поэтому при лечении малярии прежде всего применяют средства, действующие на эритроцитарные формы плазмодиев и предупреждающие (**личная химиопрофилактика**) или прекращающие приступы заболевания.

Для предупреждения заболевания малярией используют средства, действующие на преэритроцитарные формы плазмодиев, — **личная химиопрофилактика**.

При трехдневной малярии **для предупреждения рецидивов заболевания** применяют средства, подавляющие параэритроцитарные формы плазмодиев.

Чтобы предупредить распространение малярии, больным малярией назначают препараты, действующие на гамонты (гамонтотропные средства), — **общественная химиопрофилактика**.

Препараты, действующие на эритроцитарные формы и гамонты, называют гематошизотропными препаратами, а препараты, действующие на преэритроцитарные и параэритроцитарные формы, — гистошизотропными препаратами *(табл. 21)*.

Хлорохин (Chloroquine; хингамин, делагил) — производное 4-аминохинолина; противомалярийное, противоамебное, иммуносупрессорное и противовоспалительное средство. Действует на эритроцитарные формы плазмодиев.

Плазмодии получают аминокислоты в основном из гемоглобина эритроцитов, расщепляя гемоглобин протеазами. При этом, помимо аминокислот, высвобождается токсичный для плазмодия гем (феррипротопорфирин IX), который быстро полимеризуется и утрачивает свою ток-

Таблица 21. Классификация противомалярийных средств по влиянию на формы плазмодиев

Формы плазмодиев	Препараты
Преэритроцитарные	Пириметамин, прогуанил
Эритроцитарные	Хлорохин, гидроксихлоро хин, мефлохин, хинин, пири метамин,прогуанил, артемизинин, артеметер, артесунат, доксициклин, мепакрин
Параэритроцитарные	Примахин
Гамонты	Примахин, пириметамин, прогуанил

сичность, превращаясь в нетоксичный гемозоин.

Хлорохин (слабое основание) проникает в пищеварительные вакуоли плазмодия, подвергается протонированию, в связи с этим депонируется в вакуолях, связывается с ферripротопорфирином IX, препятствуя его полимеризации, и таким образом усливает его токсическое действие на плазмодий (разрушение мембраны плазмодия). Таким образом, хлорохин предупреждает детоксификацию токсического продукта метаболизма гемоглобина.

Концентрация хлорохина в эритроцитах, зараженных плазмодиями, примерно в 100 раз выше, чем в эритроцитах, не зараженных плазмодиями.

К хлорохину чувствительны *P. malariae, P. vivax, P. ovale*. Во многих регионах *P. falciparum* устойчив к действию хлорохина.

Курс лечения малярии хлорохином составляет 3 дня. Препарат назначают внутрь. Для купирования приступов малярии хлорохин вводят внутривенно капельно.

При 3-дневной малярии после применения хлорохина проводят 14-дневный курс лечения примахином (уничтожение параэритроцитарных форм плазмодия). Для профилактики заболевания малярией хлорохин принимают 1 раз в неделю за неделю до, во время и 4 недели после пребывания в очаге заболевания.

Побочные эффекты хлорохина:

- диспепсия;
- головная боль;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- артериальная гипотензия;
- нарушения зрения (ретинопатия);
- кожный зуд, сыпи, депигментация волос, алопеция;
- при высоких дозах возможны дезориентация, судороги, угнетение кроветворения.

Гидроксихлорохин (Hydroxychloroquine; плаквенил) обладает сходными с хлорохином свойствами. В случаях устойчивости плазмодиев к хлорохину применяют мефлохин, хинин, фансидар, доксициклин.

Мефлохин (Mefloquine) — производное 4-метанолхинолина. По механизму действия мефлохин, по-видимому, сходен с хлорохином. Действует на эритроцитарные формы плазмодиев; особенно эффективен в отношении *P. falciparum*. Резистентность плазмодиев к мефлохину развивается реже, чем к хлорохину. Назначают мефлохин внутрь при устойчивости плазмодиев к хлорохину.

Побочные эффекты мефлохина:

- тошнота, рвота, диарея;

- головная боль, головокружение;
- расстройства зрения;
- нейропатия
- тремор, атаксия;
- депрессия;
- бессонница, ночные кошмары;
- дезориентация, галлюцинации;
- брадикардия;
- нарушения атриовентрикулярной проводимости (оказывает хинидиноподобное действие), аритмии;
- миалгии, артралгии;
- сыпи, алопеция;
- лейкопения, тромбоцитопения.

Хинин (Quinine) — алкалоид коры хинного дерева (род *Cinchona*). Эффективен в отношении эритроцитарных форм плазмодиев малярии. Так же, как хлорохин, ингибирует метаболизм гема. Кроме того, соединяется с ДНК плазмодиев, препятствует ее транскрипции и поэтому нарушает развитие и размножение плазмодиев. Назначают хинин внутрь; в очень тяжелых случаях — внутривенно.

Побочные эффекты хинина:

- цинхонизм (звон в ушах, головная боль, расплывчатое видение, снижение остроты слуха, дезориентация, тошнота, диарея, гиперемия кожи, сыпи);
- нарушения функции сердечно-сосудистой ситемы;
- нарушения функции почек;
- нарушения системы крови.

Пириметамин (Pyrimethamine; хлоридин) — производное диаминопиримидина *(с. 435)* — нарушает обмен фолиевой кислоты плазмодиев (ингибитор дигидрофолатредуктазы). Эффективен в отношении преэритроцитарных, эритроцитарных форм плазмодиев и гамонтов. Эффективен также в отношении токсоплазм. Действие пириметамина постепенное и длительное ($t_{1/2}$ — 4 дня). При малярии пириметамин применяют в основном для индивидуальной химиопрофилактики в районах, где распространена малярия. Эффективность пириметамина повышается в сочетании с сульфаниламидами.

Пириметамин + сульфадоксин (Pyrimethamine + sulfadoxine; фансидар) назначают внутрь при резистентности плазмодиев к хлорохину, а также при токсоплазмозе и пневмоцистной пневмонии. В тяжелых случаях препарат вводят внутримышечно. Сходными свойствами обладает комбинированный препарат **пириметамин + сульфален** (Pyrimethamine + sulfalen; метакельфин).

Прогуанил (Proguanil; бигумаль) — производное бигуанида. В организме превращается в активный метаболит циклогуанил, который ингибирует дигидрофолатредуктазу. Прогуанил эффективен в отношении преэритроцитарных (особенно *P. falciparum*) и в меньшей степени — эритроцитарных форм плазмодия; оказывает угнетающее действие на гамонты. Применяется в основном для профилактики тропической малярии совместно с хлорохином. К прогуанилу быстро развивается устойчивость плазмодиев. В настоящее время во многих регионах прогуанил как противомалярийное средство малоэффективен.

Побочные эффекты прогуанила:

- стоматит, язвы рта;
- диарея;
- кожные реакции;
- алопеция.

Артемизинин (Artemisinin) — алкалоид полыни. Эффективен в отношении эритроцитарных форм плазмодиев, резистентных к другим противомалярийным средствам. Механизм действия неясен. Побочное действие: нейротоксичность, кардиотоксичность.

Для лечения малярии предложены производные артемизинина: **артеметер** (Artemeter), **артесунат** (Artesunat).

Мепакрин (Mepacrine; акрихин) действует на эритроцитарные формы плазмодиев, лямблии, лейшмании. В настоящее время применяется редко.

Доксициклин (Doxycycline) — препарат из группы тетрациклинов *(с. 425)*, назначают при неэффективности других противомалярийных средств в отношении эритроцитарных форм плазмодиев, особенно при лечении тропической малярии.

Примахин — производное 8-аминохинолина. В митохондриях плазмодиев превращается в хинон, который, воздействуя на убихинон (транспортер электронов дыхательной цепи), ингибирует цепь транспорта электронов. Действует на параэритроцитарные формы плазмодиев трехдневной малярии, а также на гамонты.

Применяют примахин для профилактики рецидивов трехдневной малярии и для общественной химиопрофилактики заболевания. Назначают курсом 14 дней после применения средств, действующих на эритроцитарные формы плазмодия (хлорохин, мефлохин, хинин).

Побочные эффекты примахина:

- тошнота, рвота;
- боли в животе;
- метгемоглобинемия;
- нейтропения;
- артериальная гипертензия;
- аритмии.

При биотрансформации примахина образуются метаболиты, способные вызывать оксидативное повреждение мембран эритроцитов. Этому препятствует глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа. У людей с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы примахин может вызывать острую гемолитическую анемию (гемолиз эритроцитов). Противопоказан примахин при беременности (может вызывать гемолиз у плода) и в период грудного вскармливания.

49.2. Противоамебные средства

Различают две формы дизентерийной амебы (Entamoeba. histolytica): трофозоиты и цисты. Трофозоиты могут находиться в просвете толстого кишечника (питаются бактериями) и внедряться в слизистую оболочку кишечника, вызывая ее изъязвления. В стенке кишечника происходит размножение трофозоитов; возможно их проникновение в системный кровоток и пе-

чень с возможным образованием абсцессов печени. Различают соответственно кишечный амебиаз (амебную дизентерию) и системный амебиаз.

В кишечнике из трофозоитов образуются цисты, которые не способны внедряться в слизистую оболочку кишечника, выводятся из организма; могут существовать вне организма и быть источником заражения.

В действии противоамебных средств различают их влияние на амебы в просвете кишечника, в стенке кишечника, в печени.

Хиниофон (Chiniofon; ятрен), **тетрациклины** действуют на амебы в просвете кишечника. Тетрациклины оказывают на дизентерийные амебы непрямое действие: подавляют нормальную микрофлору кишечника и таким образом нарушают условия для существования амеб.

Эметин (Emetine) — алкалоид ипекакуаны. Действует на амебы в стенке кишечника и в печени; нарушает синтез белков. Вводят эметин под кожу или внутримышечно при амебной дизентерии и внекишечном амебиазе.

Хлорохин (Chloroquine; хингамин; *с. 467*) действует на амебы в стенке кишечника и в печени. Не влияет на просветные формы амеб. Применяют хлорохин при амебной дизентерии и амебиазе печени.

Метронидазол (Metronidazole; трихопол; клион) — производное 5-нитроимидазола *(с. 441)*, эффективное в отношении амеб, трихомонад, лямблий и анаэробных бактерий.

У анаэробных бактерий и простейших энергетический механизм иной, чем у аэробных бактерий. В качестве компонента, обеспечивающего транспорт электронов, функционируют ферредоксины (белки, содержащие железо и серу) с низким редокс-потенциалом. Нитрогруппа производных 5-нитроимидазола является активным акцептором электронов. При восстановлении нитрогруппы образуется высокореактивный свободный радикал, который оказывает повреждающее действие на ДНК анаэробных бактерий и простейших.

Метронидазол оказывает универсальное действие на амебы любой локализации (за исключением цист). При назначении внутрь быстро всасывается и поэтому недостаточно эффективен в отношении просветных форм амеб. Назначают метронидазол внутрь или вводят внутривенно капельно.

Побочные эффекты метронидазола:
- тошнота, рвота, стоматит, металлический привкус;
- диарея;
- дизурия;
- головная боль;
- атаксия;
- кожные высыпания;
- нарушения системы крови;
- окрашивание мочи в коричнево-красный цвет.

При применении метронидазола возможна дисульфирам-подобная реакция на прием алкоголя.

Сходны с метронидазолом по свойствам и применению **тинидазол** (Tinidazole), **секнидазол** (Secnidazole) и **орнидазол** (Ornidazole; тиберал). Орнидазол, в отличие от метронидазола, не вызывает дисульфирам-подобной реакции.

49.3. Средства, применяемые при трихомониазе

Эффективными противотрихомонадными средствами являются 5-нитроимидазолы — **метронидазол** (Metronidazol; трихопол), **тинидазол** (Tinidazole) и **орнидазол** (Ornidazole). Эти средства применяют в виде таблеток и вагинальных суппозиториев. **Секнидазол** (Secnidazole) назначают внутрь при трихомонадном уретрите, вагините, а также при амебиазе кишечника, печени и лямблиозе.

Ниморазол (Nimorazole) при трихомониазе назначают внутрь.

Аминитрозол (Aminitrozole; нитазол), помимо трихомонад и лямблий, действует на стрептококки, стафилококки, кишечную палочку. Препарат назначают внутрь при трихомониазе, лямблиозе. При трихомониазе аминитрозол назначают также в вагинальных суппозиториях.

Тенонитрозол (Tenonitrozole; атрикан) назначают внутрь при трихомониазе мочеполовой системы, а также при амебиазе, лямблиозе.

Фуразолидон (Furazolidone) — препарат из группы производных нитрофурана *(с. 442)*; применяют при трихомониазе.

49.4. Средства, применяемые при лямблиозе

При лямблиозе эффективны 5-нитроимидазолы — **метронидазол** (Metronidazol; трихопол), секнидазол (Secnidazole); нитрофураны — **фуразолидон** (Furazolidone); производное акридина — **мепакрин** (Mepacrine; акрихин).

49.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе

При токсоплазмозе применяют пириметамин (Perimethamine; хлоридин) в сочетании с сульфаниламидами, в частности **пириметамин + сульфадоксин** (Pyrimethamine + sulfadoxine; фансидар), **пириметамин + сульфален** (Pyrimethamine + sulfalen; метакельфин). Кроме того, применяют **ко-тримоксазол** (Co-trimoxazole).

49.6. Средства, применяемые при лейшманиозе

Различают висцеральный лейшманиоз (вызывается *Leishmania donovani*) и кожный лейшманиоз (вызывается *L. tropica, L. Major* и др.).

При обеих формах лейшманиоза применяют препараты сурьмы — **натрия стибоглюконат** (Sodium stybogluconate; солюсурьмин), который вводят внутривенно, а также **меглумин** (Meglumine) и **пентамидин** (Peniamidine), которые вводят внутримышечно. Пентамидин применяют также для профилактики и лечения пневмоцистной пневмонии.

Побочные эффекты препаратов сурьмы:

- тошнота, рвота;
- боли в животе;

- нарушения функций печени, почек;
- миалгии;
- кашель;
- боли за грудиной.

При кожном лейшманиозе местно применяют **мепакрин** (Mepacrine; акрихин).

Противогельминтные (противоглистные) средства

Глава 50. Противогельминтные (противоглистные) средства

Различают кишечные и внекишечные нематодозы, цестодозы и трематодозы. В европейских странах встречаются в основном кишечные нематодозы и цестодозы, а также трематодозы печени.

50.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах

К нематодам (круглым гельминтам) кишечника относят аскариды (Ascaris lumbricoides), острицы (Enterobius vermicularis), анкилостомы (Ancylostoma duodenale), власоглав (Trichocephalus trichiurus), кишечные угрицы (Strongyloides stercoralis).

Мебендазол (Mebendazole; вермокс) — производное бензимидазола. В клетках пищеварительного тракта гельминтов связывается с димерами тубулина, который участвует в образовании микротубул, и препятствует их полимеризации. В результате нарушается образование микротубул и происходит разрушение уже образованных микротубул, вследствие чего нарушается питание гельминтов. Применяют мебендазол при аскаридозе, энтеробиозе (инвазия острицами), анкилостомидозе, трихоцефалезе (инвазия власоглавом), стронгилоидозе *(табл. 22)*.

Таблица 22. Средства, применяемые при кишечных нематодозах

Гельминтозы	Препараты выбора
Аскаридоз	Пирантел Мебендазол Пиперазин Левамизол
Энтеробиоз	Мебендазол Пиперазин Пирантел
Анкилостомидоз	Мебендазол Левамизол
Трихоцефалез	Мебендазол
Стронгилоидоз	Ивермектин Мебендазол

Албендазол (Albendazole) сходен по свойствам с мебендазолом. Назначают албендазол внутрь при стронгилоидозе, а также при эхинококкозе и нейроцистицеркозе, вызванном личиночной формой свиного цепня.

Производные бензимидазола в эксперименте оказывают тератогенное действие. Поэтому эти препараты не назначают во время беременности.

Пирантел (Pyrantel; комбантрин) стимулирует N-холинорецепторы мышц гельминтов и ингибирует ацетилхолинэстеразу. Вызывает

вначале сокращения, а затем паралич мышц гельминтов. Применяют пирантел при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе.

Левамизол (Levamisole; декарис) стимулирует N-холинорецепторы мышц гельминтов и вызывает их спастический паралич. Эффективен при аскаридозе и анкилостомидозе. Для излечения аскаридоза у детей обычно достаточно приема одной таблетки. В качестве иммуномодулятора левамизол рекомендуют при раке ободочной кишки, бронхов, молочной железы после хирургического, химиотерапевтического или радиологического лечения, а также при ревматоидном артрите, системной красной волчанке.

Пиперазина адипинат (Piperazine adipinas) — агонист ГАМК-рецепторов, связанных с Cl^--каналами в нервно-мышечных синапсах гельминтов. В связи с активацией Cl^--каналов пиперазин вызывает гиперполяризацию мембраны мышц гельминтов, в результате чего развивается вялый паралич мышц и обездвиживание гельминтов. Назначают пиперазин внутрь при аскаридозе и энтеробиозе.

Ивермектин (Ivermectine) необратимо связывается с ГАМК-рецепторами нервно-мышечных синапсов гельминтов и вызывает паралич гельминтов. Применяют ивермектин при стронгилоидозе, энтеробиозе, трихоцефалезе.

Бефения гидроксинафтоат (Bephenium hydroxynaphthoate; нафтамон) применяют при аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе.

50.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах

К цестодам (ленточным гельминтам) относят бычий (невооруженный) и свиной (вооруженный) цепни (Taenia saginata и T.solium), широкий лентец (Diphyllobotrium latum), карликовый цепень (Hymenolepis nana), эхинококк (Echinococcus granulosis, E.multilocularis).

Празиквантел (Praziquantel; билтрицид) повышает проницаемость мембраны мышечных волокон гельминтов для Ca^{2+}. В результате развивается спастический паралич гельминтов. Применяют празиквантел при тениаринхозе (инвазия бычьим цепнем), тениозе (инвазия свиным цепнем), дифиллоботриозе (инвазия широким лентецом), гименолепидозе (инвазия карликовым цепнем). Празиквантел эффективен в отношении цистицерков T. solium. Кроме того, празиквантел эффективен при трематодозах печени (клонорхоз, описторхоз).

Никлозамид (Niclosamide; фенасал) разобщает процессы анаэробного фосфорилирования в митохондриях и таким образом нарушает образование АТФ. Вызывает обездвиживание гельминтов, после чего гельминты отделяются от слизистой оболочки кишечника. В связи с перевариванием сегментов гельминта происходит высвобождение яиц, которые могут проникать во внутренние органы, глаза, мозг, мышцы, что ведет к развитию цистицеркоза. Применяют никлозамид при тениаринхозе, дифиллоботриозе, гименолепидозе (менее эффективен, чем празиквантел). При тениозе препарат можно применять только в сочетании с солевыми слабительными для предупреждения возможного цистицеркоза.

При эхинококкозе в качестве дополнительных средств к хирургическому лечению применяют **албендазол** (Albendazol) или **мебендазол** (Mebendazol).

Растительные противогельминтные средства

Полыни цитварной цветки (flores Cinae; цитварное семя) содержат в качестве действующего начала сантонин. В виде порошков цветки полыни цитварной применяют при аскаридозе.

Пижмы обыкновенной цветки (flores Tanaceti vulgaris) содержат вещества, которые обладают противогельминтными и желчегонными свойствами. Настой цветков пижмы применяют внутрь при аскаридозе, энтеробиозе, а также при заболеваниях желчевыводящих путей.

Тыквы семена (semen Cucurbitae) применяют при цестодозах в нативном виде или в виде отвара. Семена тыквы используют также как желчегонное и гепатопротекторное средство.

II.16. Противобластомные (противоопухолевые) средства

Глава 51. Противобластомные (противоопухолевые) средства

Противобластомными средствами называют лекарственные вещества, задерживающие развитие злокачественных опухолей (рак, саркома, меланома) и злокачественных поражений крови (лейкемии и др.). Лечение злокачественных новообразований противобластомными средствами обозначают термином «химиотерапия». Химиотерапия злокачественных новообразований может быть использована как самостоятельный метод лечения или как дополнительный к оперативным и радиологическим методам терапии.

В настоящее время с помощью противобластомных средств удается излечивать хорионэпителиому матки, острый лимфобластный лейкоз у детей, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли яичка, рак кожи без метастазов.

При некоторых злокачественных новообразованиях (рак предстательной железы, рак яичников и некоторые другие) может быть излечена небольшая часть больных (менее 10%).

В большинстве случаев с помощью химиотерапии злокачественных новообразований достигается лишь временное улучшение состояния больных.

Классификация противобластомных средств:

1) цитотоксические средства:
   а) алкилирующие средства,
   б) противоопухолевые антибиотики и другие интеркаляторы ДНК,
   в) антиметаболиты,
   г) вещества растительного происхождения и их синтетические производные,
   д) другие цитотоксические средства;
2) гормональные препараты;

3) ферментные препараты;
4) препараты цитокинов;
5) препараты моноклональных антител.

51.1. Цитотоксические средства

Цитотоксические средства нарушают жизнедеятельность любых клеток, но в первую очередь поражаются клетки с быстрым делением: клетки опухолей, клетки костного мозга, половых желез, эпителий ЖКТ. В связи с этим цитотоксические вещества, подавляя рост опухолей, одновременно оказывают угнетающее влияние на костный мозг, половые железы, ЖКТ.

Алкилирующие средства

Алкилирующие средства образуют ковалентные алкильные связи между нитями ДНК и таким образом нарушают репликацию ДНК и деление опухолевых клеток.

К алкилирующим средствам относятся:

1) *хлорэтиламины* — циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, эстрамустин;
2) *этиленимины* — тиотепа;
3) *производные метансульфоновой кислоты* — бусульфан;
4) *производные нитрозомочевины* — кармустин, ломустин, фотемустин;
5) *соединения платины* — цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин.

Хлорэтиламины

Циклофосфамид (Cyclophosphamide; циклофосфан) метаболизируется с образованием хлорэтиламинфосфорамида, который оказывает противоопухолевое действие, и акролеина, который выделяется почками и может вызывать геморрагический цистит. Циклофосфамид вводят внутривенно или внутримышечно при мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, яичника, матки, мочевого пузыря, яичка, лимфогранулематозе.

Применяют циклофосфамид также в качестве иммуносупрессорного средства: при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани), в качестве дополнительного средства для профилактики реакции отторжения трансплантата. Побочные эффекты: угнетение костного мозга, геморрагический цистит.

Ифосфамид (Ifosfamide) активируется фосфоаминидазами опухоли. Активные метаболиты алкилируют ДНК. Вводят ифосфамид внутривенно при мелкоклеточном раке легкого, раке поджелудочной железы, молочной железы, яичника, шейки матки, яичка.

Для уменьшения токсического действия циклофосфамида и ифосфамида на мочевой пузырь внутрь или внутривенно вводится месна (Mesna; уpометиксан) — соединение, содержащее SH-группы и способное образовывать с акролеином нетоксический комплекс.

Мелфалан (Melphalan; алкеран) назначают внутрь и внутривенно при меланоме, истинной полицитемии.

Хлорамбуцил (Chlorambucil; лейкеран) назначают внутрь при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни, хорионэпителиоме матки.

Эстрамустин (Estramustine) при гидролизе превращается в эстрон и эстрадиол, которые угнетают продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, снижают уровень тестостерона.
Назначают эстрамустин внутрь при раке предстательной железы.

Этиленимины

Тиотепа (Thiotepa; тиофосфамид) вводят внутривенно, внутримышечно, внутриартериально (в артерию, кровоснабжающую опухоль), непосредственно в ткань опухоли. Препарат применяют при раке мочевого пузыря, хронических лейкозах, лимфогранулематозе.

Производные метансульфоновой кислоты

Бусульфан (Busulphan) оказывает выраженное влияние на миелоидные клетки (особенно гранулоциты). Назначают внутрь при хроническом миелолейкозе, истинной полицитемии, эритремии, эссенциальной тромбоцитемии.

Производные нитрозомочевины

Производные нитрозомочевины высоколипофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и в связи с этим эффективны при злокачественных опухолях головного мозга.

Кармустин (Carmustine) и **фотемустин** (Fotemustine; мюстофоран) вводят внутривенно; **ломустин** (Lomustine) назначают внутрь.

Побочные эффекты: лейкопения, тромбоцитопения.

Соединения платины

Соединения платины образуют в ДНК межспиральные и внутриспиральные мостики и таким образом нарушают синтез ДНК. Препараты вводят внутривенно.

Цисплатин (Cisplatin) — цис-диаминодихлорплатина. Применяют при немелкоклеточном раке легкого, а также при раке яичника, мочевого пузыря, яичка. Эффективен при раке пищевода, желудка, шейки матки, предстательной железы. Побочные эффекты: нефротоксичность (уменьшается назначением амифостина), угнетение кроветворения, выраженные тошнота, рвота, парестезии, снижение слуха.

Карбоплатин (Carboplatin), по сравнению с цисплатином, менее нефротоксичен. Вводят при раке легкого, яичника, мочевого пузыря.

Оксалиплатин (Oxaliplatin) применяют при колоректальном раке и раке яичника.

Для уменьшения нефротоксического, нейротоксического и ототоксического действия препаратов платины путем внутривенной инфузии применяют цитопротективное серосодержащее соединение **амифостин** (Amifostine), который защищает клетки, не вовлеченные в опухолевый процесс, от действия алкилирующих средств.

Для предупреждения рвотного действия препаратов платины применяют **ондансетрон** (Ondansetron), **трописетрон** (Tropisetron; новобан) *(с. 296)*.

Противоопухолевые антибиотики и другие интеркаляторы ДНК

Противоопухолевые антибиотики взаимодействуют с ДНК опухолевых клеток, образуя связи между нуклеиновыми кислотами нитей ДНК, и таким образом нарушают деление клеток.

К этой группе относятся даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, митоксантрон, дактиномицин, блеомицин, митомицин.

Антрациклиновые антибиотики

Выделяют естественные (даунорубицин, доксорубицин) и синтетические (эпирубицин, идарубицин, митоксантрон) производные антрациклина. Эти соединения нарушают синтез ДНК путем интеркаляции антрациклина между нитями (соседними парами оснований) двойной спирали ДНК, что препятствует ее разворачиванию для последующей репликации. В связи с этим нарушается также синтез РНК, белков.

Даунорубицин (Daunorubicin) оказывает противоопухолевое (цитотоксическое) и иммуносупрессорое действие. Вводят даунорубицин внутривенно при саркоме Капоши. Побочные эффекты: кардиотоксичность, миелосупрессия, алопеция.

Доксорубицин (Doxorubicin; адриамицин) вводят внутривенно при раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, раке желудка, мочевого пузыря, яичника; острых лейкозах, лимфогранулематозе. Побочные эффекты: угнетение костного мозга, кардиотоксичность.

Эпирубицин (Epirubicin) — синтетический антрациклиновый антибиотик. Вводят эпирубицин внутривенно при раке легкого, молочной железы, желудка, поджелудочной железы, сигмовидной и прямой кишки, мочевого пузыря, яичника; лимфомах.

Митоксантрон (Mitoxantrone) — синтетическое производное антрациклина; противоопухолевое и иммуносупрессорное средство. Вводят митоксантрон внутривенно при раке молочной железы, печени, острых лейкозах.

Антрациклиновые антибиотики повышают продукцию свободных радикалов в миокарде, что может вести к повреждению кардиомиоцитов и сердечной недостаточности. Для профилактики кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков в качестве кардиопротекторного средства внутривенно капельно вводят аналог ЭДТА — дексразоксан (Dexrazoxane), который в кардиомиоцитах подвергается гидролизу, образует комплекс с Fe и препятствует Fe-зависимому образованию свободных радикалов.

Другие противоопухолевые антибиотики

Блеомицин (Bleomycin) — гликопептидный антибиотик. Образует свободные радикалы, которые вызывают фрагментацию ДНК. Вводят блеомицин внутривенно или внутримышечно при раке гортани, легкого, пищевода, яичника, шейки матки, яичка; саркоме Капоши, лимфогранулематозе.

Митомицин (Mitomycin) образует ковалентные поперечные связи между нитями ДНК. Препарат вводят внутривенно при немелкоклеточном раке легкого, при раке желудка, поджелудочной железы, печени, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря (вводят в полость мочевого пузыря), шейки матки. Побочные эффекты: миелосупрессия, нарушение функции почек, фиброз легких.

Антиметаболиты

Антиметаболиты сходны по химической структуре с некоторыми метаболитами, необходимыми для опухолевых клеток. Вмешиваясь в обмен метаболитов, эти противобластомные средства нарушают синтез нуклеиновых кислот и рост опухолей.

К антиметаболитам относятся:

1) *антагонисты фолиевой кислоты* — метотрексат;
2) *аналоги пуринов* — меркаптопурин, тиогуанин;
3) *аналоги пиримидина* — флударабин, фторурацил, тегафур, цитарабин, капецитабин, гемцитабин, алтретамин.

Антагонисты фолиевой кислоты

Метотрексат (Methotrexate) — аналог фолиевой кислоты; необратимо ингибирует дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушает превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту. В связи с этим нарушается образование пуриновых оснований, тимидилата и, соответственно, синтез ДНК и деление клеток. Метотрексат обладает противоопухолевыми, иммуносупрессорными и противовоспалительными свойствами.

Назначают метотрексат внутрь, внутривенно и внутримышечно при раке мочевого пузыря, хорионэпителиоме матки, остром лимфобластном лейкозе. В относительно низких дозах метотрексат применяют при ревматоидном артрите в качестве противовоспалительного и иммуносупрессорного средства *(с. 371, 387)*.

Побочные эффекты метотрексата:

- язвенный стоматит;
- гастрит;
- диарея;
- угнетение костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения);
- нефротоксичность.

Для уменьшения побочных эффектов метотрексата назначают **кальция фолинат** (Calcium folinate; лейковорин кальций; citrovorum factor; фолиниевая кислота; N-5-формилтетрагидрофолат) — антидот антагонистов фолиевой кислоты, который в присутствии метотрексата может превращаться в коэнзимы без превращения дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолат. Так как нормальные клетки, в отличие от клеток опухолей, способны концентрировать фолиниевую кислоту, назначение кальция фолината — предупреждать гибель неопухолевых клеток от токсического действия метотрексата; препятствует угнетающему действию на костный мозг. На фоне кальция фолината возможно повышение дозы метотрексата. Применяют кальция фолинат внутримышечно или внутривенно.

Аналоги пуринов

Меркаптопурин (Mercaptopurine; 6-меркаптопурин) — тиоаналог гипоксантина, который является предшественником аденина и гуанина. Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксаденингуанинфосфорибозилтрасферазу и таким образом нарушает синтез нуклеотидов. Препарат назначают внутрь при острых лейкозах, хроническом миелолейкозе, хорионэпителиоме матки.

Тиогуанин (Tioguanine) — антиметаболит пуринов; по структуре и механизму действия сходен с меркаптопурином. Оказывает избирательное влияние на клетки костного мозга. Назначают внутрь при острых лейкозах, эритремии.

Побочное действие меркаптопурина и тиогуанина — угнетение костного мозга.

Флударабин (Fludarabine) ингибирует ДНК-полимеразу и нарушает синтез ДНК. Ингибирует РНК-полимеразу и нарушает синтез белков. Вводят внутривенно при хроническом лимфолейкозе.

Аналоги пиримидина

Фторурацил (Ftoruracil; 5-флуороурацил) в клетках опухоли превращается в 5-фтордезоксиуридинмонофосфат, который ингибирует тимидилатсинтетазу и таким образом нарушает синтез ДНК. Фторурацил вводят внутривенно при раке пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, шейки матки. Побочные эффекты: угнетение костного мозга, изъязвления слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта.

Тегафур (Tegafur; фторафур) — пролекарство; в организме превращается в 5-фторурацил, который ингибирует тимидилатсинтетазу и урацилсинтетазу, участвующие в синтезе нуклеиновых кислот. Препарат назначают внутрь при раке желудка, толстой и прямой кишки.

Капецитабин (Capecitabine) в ткани опухоли под влиянием тимидинфосфорилазы превращается в 5-фторурацил, активность которого в опухоли в 4 раза выше, чем в здоровых тканях. Назначают внутрь при раке молочной железы и толстой кишки.

Цитарабин (Cytarabine) — цитозина арабинозид. Ингибирует ДНК-полимеразу. Оказывает выраженное влияние на лейкоциты (фосфорилирование цитарабина происходит наиболее интенсивно в миелобластах, лимфобластах и лимфоцитах). Вводят внутривенно при острых лейкозах, лимфогранулематозе. Побочное действие — угнетение костного мозга.

Гемцитабин (Gemcitabine) — аналог цитарабина. Метаболиты гемцитабина встраиваются в ДНК и нарушают ее синтез. Препарат вводят внутривенно при раке поджелудочной железы (препарат выбора), немелкоклеточном раке легкого, раке мочевого пузыря.

Алтретамин (Altretamin; гексален) — препарат, метаболиты которого образуют ковалентные связи с ДНК. Назначают внутрь при раке яичника.

Вещества растительного происхождения и их синтетические производные

К веществам растительного происхождения относятся:

1) *алкалоиды барвинка розового* — винбластин, винкристин, винорелбин;
2) *алкалоиды подофилла щитовидного* — подофиллотоксин, этопозид, тенипозид;
3) *таксаны* (получают из продуктов обработки игл тиса) — паклитаксел, доцетаксел;
4) *камптотецины* (производные алкалоидов Campotheca acuminata) — топотекан, иринотекан.

Алкалоиды барвинка розового

Алкалоиды барвинка розового (Vinca алкалоиды) — винбластин, винкристин, винорелбин — препятствуют полимеризации тубулина и способствуют его деполимеризации; в связи с этим

нарушают образование и функции микротубул в клетках опухолей и таким образом препятствуют делению клеток.

Винбластин (Vinblastine; розевин) вводят внутривенно при лимфомах, раке яичка, а также при лимфогранулематозе, хронических лейкозах, раке легкого, почки, мочевого пузыря, яичника, при хорионэпителиоме матки, саркоме Капоши. Побочные эффекты: миелосупрессия, парестезии.

Винорелбин (Vinorelbine; навельбин) — полусинтетическое производное винбластина. Вводят внутривенно при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы.

Винкристин (Vincristine) вводят внутривенно при раке легкого, мочевого пузыря, яичника, хорионэпителиоме матки, острых лейкозах, лимфомах.

Побочные эффекты: периферические нейропатии (нарушение функций микротубул в периферических нервных волокнах).

Алкалоиды подофилла щитовидного

Алкалоиды подофилла щитовидного и их производные ингибируют топизомеразу-II (ДНК-гираза) и таким образом препятствуют репликации ДНК и митозу.

Подофиллотоксин (Podophyllotoxin) — алкалоид подофилла. Применяют при наружных остроконечных кондиломах. Раствор препарата наносят на кондиломы.

Этопозид (Etoposide) — полусинтетическое производное подофиллотоксина. Препарат вводят внутривенно при раке легкого, желудка, яичника, яичка; лимфогранулематозе.

Побочное действие:

- угнетение костного мозга;
- алопеция;
- аллергические реакции.

Тенипозид (Teniposide) — производное подофиллотоксина. Вводят внутривенно при раке легкого, мочевого пузыря; лимфогранулематозе, острых лейкозах.

Таксаны

Паклитаксел (Paclitaxel; таксол) получают из коры тихоокеанского тиса (Taxus baccata). Стимулирует сборку дефектных микротубул из тубулиновых димеров, препятствует деполимеризации тубулина (стабилизирует структуру микротубул) и таким образом препятствует митозу.

Вводят паклитаксел внутривенно при немелкоклеточном раке легкого, раке яичника, молочной железы, при саркоме Капоши у больных СПИДом. Побочное действие – нейтропения.

Доцетаксел (Docetaxel; таксотер) — полусинтетическое производное соединсния, получаемого из игл европейского тиса. Про структуре и действию сходен с паклитакселом.

Доцетаксел вводят внутривенно при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, раке яичника.

Побочные эффекты:

- угнетение костного мозга;
- нейротоксичность;
- реакции гиперчувствительности.

Камптотецины

Камптотецин — алкалоид дерева Campotheca acuminata; ингибитор топизомеразы-1 (фермент, участвующий в суперспирализации ДНК).

Топотекан (Topotecan) — полусинтетический аналог камптотецина. Препарат вводят внутривенно при мелкоклеточном раке легкого и раке яичника.

Иринотекан (Irinotecan; кампто) — полусинтетическое производное камптотецина. Вводят внутривенно при раке желудка, поджелудочной железы, толстой и прямой кишки.

Побочные эффекты каптотецинов:

- угнетение костного мозга;
- диарея.

Другие цитотоксические средства

Ралтитрексед (Raltitrexed) — хиназолиновое производное; специфически ингибирует тимидилатсинтетазу, которая участвует в синтезе тимидинтрифосфата, необходимого для синтеза ДНК. Это приводит к фрагментации ДНК и гибели опухолевых клеток. Препарат применяют внутривенно при колоректальном раке.

Гидроксикарбамид (Hydroxycarbamide; гидроксимочевина) — ингибитор РНК-фосфатредуктазы; нарушает синтез ДНК. Применяют гидроксикарбамид внутрь при хроническом миелолейкозе, эритремии, меланоме, лимфогранулематозе, при раке шейки матки. Побочное действие — угнетение костного мозга.

51.2. Гормональные препараты

При гормон-зависимых опухолях применяют препараты, нарушающие синтез или действие гормонов, которые стимулируют развитие опухолей.

При **эстроген-зависимом раке молочной железы** (опухоль, содержащая эстрогенные рецепторы) у женщин в постменопаузном периоде применяют **антиэстрогенные препараты** — тамоксифен, торемифен.

Тамоксифен (Tamoxifen) – антагонист эстрогенных рецепторов молочных желез и частичный агонист эстрогенных рецепторов эндометрия. Применяют внутрь при эстроген-зависимом раке молочной железы в постменопаузе. Побочный эффект – эндометриоз.

Торемифен (Toremifene; фарестон) — нестероидное антиэстрогенное противоопухолевое средство. Ингибирует стимулируемый эстрогенами синтез ДНК. Назначают внутрь при эстроген-зависимом раке молочной железы в постменопаузном периоде.

При невозможности применить тамоксифен (риск тромбоэмболии) внутрь назначают **ингибиторы ароматазы**.

Летрозол (Letrozole; фемара), **анастрозол** (Anastrozole), **экземестан** (Exemestane; аромазин). Эти препараты нарушают в периферических тканях образование эстрогенов из андрогенов (эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона; *рис. 77, с. 347*).

Ингибиторы ароматазы не ингибируют синтез эстрогенов в яичниках и поэтому не применяются при раке молочной железы у женщин в пременопаузе.

Гестагенные препараты по принципу обратной отрицательной связи снижают секрецию гонадотропинов.

Мегестрол (Megestrol) — гестаген. Назначают внутрь при раке молочной железы, яичников, а также при раке предстательной железы.

При андроген-зависимом раке предстательной железы применяют **антиандрогенные препараты** (блокаторы андрогенных рецепторов).

Ципротерон (Cyproterone), **флутамид** (Flutamide), **бикалутамид** (Bicalutamide) назначают внутрь.

Также применяют **эстрогенные препараты**.

Фосфэстрол (Fosfestrol; в ткани опухоли превращается в диэтилстильбестрол); **полиэстрадиол** (Polyestradiol; вводят внутримышечно); эстрогены по принципу обратной отрицательной связи угнетают продукцию гонадотропинов и, соответственно, продукцию андрогенов; **эстрамустин** (Estramustine; метаболизируется с образованием эстрогенов; назначают внутрь).

Используют **синтетические аналоги гонадорелина**.

Гозерелин (Goserelin; золадекс), **бусерелин** (Buserelin), **лейпрорелин** (Leuprorelin), **трипторелин** (Triptorelin) - при непрерывном применении вначале кратковременно стимулируют, а затем угнетают продукцию гонадотропных гормонов, что ведет к снижению синтеза мужских и женских половых гормонов. Применяют при гормон-зависимом раке предстательной железы. Гозерелин вводят под кожу; бусерелин, лейпрорелин и трипторелин — внутримышечно.

Испльзуют также **другие гормональные препараты**.

Аминоглутетимид (Aminoglutethimide; ориметен) ингибирует биосинтез стероидных гормонов (нарушает образование прегненолона из холестерина; *рис. 76, с. 340*); снижает синтез эстрогенов из андрогенов (ингибирует ароматазу). Препарат назначают внутрь при раке молочной железы.

Преднизолон (Prednisolone) назначают внутрь при остром лимфобластном лейкозе, лимфомах.

51.3. Ферментные препараты

Аспарагиназа (Asparaginase) — препарат L-аспарагиназы, которая способствует дезаминированию аспарагина и нарушает его поступление в клетки опухоли. Так как некоторые опухолевые клетки не синтезируют L-аспарагин, при применении препарата недостаток аспарагина нарушает синтез белков в опухолевых клетках и замедляет деление этих клеток. Аспарагиназу вводят внутривенно или внутримышечно при остром лимфобластном лейкозе. Побочное действие: аллергические реакции.

51.4. Препараты цитокинов

В качестве противобластомных средств применяют препараты интерферонов, снижающие пролиферацию опухолевых клеток.

Интерферон альфа-2а (Interferon alfa-2a; роферон-А) и **интерферон альфа-2b** (Interferon alfa-2b; реальдирон, интрон-А) применяют внутримышечно при хроническом миелоидном лейкозе, саркоме Капоши *(табл. 23)*.

Интерлейкин-2 человека рекомбинантный (Interleukin-2 human recombinant; альдезлейкин, пролейкин, ронколейкин) — рекомбинантный аналог IL-2. Повышает активность Тс-лимфоцитов, естественных киллеров, интерферона-γ. Вводят внутривенно при метастазирующем раке почки, а также при сепсисе с иммунодефицитом.

51.5. Препараты моноклональных антител

Ритуксимаб (Rituximab) — препарат химерных моноклональных антител к трансмембранному антигену CD20 на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах (отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках), который экспрессируется в В-клеточных неходжкинских лимфомах. Препарат вводят внутривенно при В-клеточной неходжкинской лимфоме.

Трастузумаб (Trastuzumab) — препарат моноклональных антител к внеклеточной части рецептора эпидермального фактора роста на клетках первичного рака молочной железы; нарушает пролиферацию клеток опухоли. При раке молочной железы препарат вводят внутривенно. Препарат применяют также при раке яичника.

Большинство противобластомных средств высокотоксичны. При их применении развиваются выраженные побочные эффекты. Многие противобластомные средства подавляют функции костного мозга (вызывают лейкопению, анемию), нарушают функции ЖКТ (вызывают тошноту, рвоту, диарею), угнетают активность половых желез, снижают иммунитет.

Таблица 23. Некоторые примеры применения противобластомных средств

Показания к применению	Лекарственные препараты
Рак легкого:	
мелкоклеточный	Доксорубицин, циклофосфамид
немелкоклеточный	Цисплатин, паклитаксел
Рак желудка	Фторурацил, тегафур, митомицин, эпирубицин
Колоректальный рак	Фторурацил, тегафур, ралтитрексед, иринотекан, оксалиплатин
Рак почки	Альдезлейкин, винбластин
Рак мочевого пузыря	Винибластин, цисплатин, доксорубицин, тиотепа, метотрексат, гемцитабин
Рак молочной железы	Тамоксифен, анастразол, мегестрол, доксорубицин, паклитаксел, трастузумаб, циклофосфамид
Рак яичника	Цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, паклитаксел, алтретамин, этопозид
Рак шейки матки	Цисплатин, фторурацил, гидроксикарбамид

Таблица 23. Окончание

Показания к применению	Лекарственные препараты
Рак предстательной железы	Флутамид, ципротерон, фосфэстрол, гозерелин, эстрамустин, цисплатин
Саркома Капоши	Интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, паклитаксел, даунорубицин, блеомицин
Лимфогранулематоз	Винбластин, цитарабин, доксорубицин, этопозид, тиотепа
Острый миелобластный лейкоз	Доксорубицин, цитарабин
Острый лимфобластный лейкоз	Аспарагиназа, метотрексат, преднизолон
Хронический миелолейкоз	Бусульфан, гидроксикарбамид, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b
Хронический лимфолейкоз	Флударабин, хлорамбуцил

Химиотерапия злокачественных новообразований проводится в специализированных онкологических учреждениях (стационары, диспансеры) врачами-специалистами. Поэтому при подозрении на злокачественное новообразование необходимо направить больного к онкологу для консультации и организации специализированной помощи.

II.17. Взаимодействие лекарственных веществ

Глава 52. Взаимодействие лекарственных веществ

Взаимодействие лекарственных веществ определяют как качественное или количественное изменение действия веществ при одновременном или последовательном применении двух или нескольких препаратов.

Одновременное назначение больному нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазия) может быть связано с одновременным лечением нескольких заболеваний больного.

Однако и при лечении одного заболевания часто назначают несколько лекарственных средств для увеличения терапевтического эффекта и/или для уменьшения побочного действия.

Так, например, для **увеличения терапевтического эффекта** комбинируют:

- фентанил + дроперидол (дроперидол потенцирует анальгетический эффект фентанила);
- изофлуран + векуроний (векуроний увеличивает недостаточное миорелаксирующее действие изофлурана);
- фенотерол + ипратропий (бронхолитики с разными механизмами действия; комбинированный препарат Беродуал применяют ингаляционно при бронхиальной астме);
- сульфаметоксазол + триметоприм (оба соединения на разных этапах нарушают обмен фолиевой кислоты; комбинированный препарат - ко-тримоксазол обладает большим спектром и большей выраженностью противобактериального действия).

Для **уменьшения побочного действия** комбинируют:

- гидрохлоротиазид + калия и магния аспарагинат (панангин; аспаркам; уменьшает гипокалиемию и гипомагниемию, вызываемые гидрохлоротиазидом);
- бетаметазон + гентамицин + клотримазол (гентамицин и клотримазол предупреждают обострение бактериальных и грибковых инфекций, которое может быть в связи с иммунодепрессивным действием бетаметазона);
- изониазид + пиридоксин (пиридоксин предупреждает развитие периферических невритов, которые могут быть связаны с нарушением пиридоксалевого обмена при применении изониазида);
- тетрациклин + нистатин (нистатин предупреждает возможность кандидамикоза кишечника, связанного с подавлением тетрациклином нормальной флоры кишечника).

Для **увеличения терапевтического эффекта** и **уменьшения побочного действия** комбинируют:

- леводопа + карбидопа (карбидопа ингибирует ДОФА-декарбоксилазу на периферии и препятствует периферическому превращению леводопы в дофамин; увеличивается поступление леводопы в ЦНС, уменьшается побочное действие дофамина);
- прокаин + адреналин (адреналин суживает кровеносные сосуды в месте введения прокаина и замедляет всасывание прокаина; действие прокаина удлиняется; уменьшается возможность его резорбтивного побочного действия);
- гидралазин + метопролол + гидрохлоротиазид (гидралазин вызывает тахикардию и задержку жидкости в организме, это снижает его гипотензивный эффект; метопролол предупреждает тахикардию; гидрохлоротиазид предупреждает задержку жидкости; оба препарата усиливают гипотензивное действие гидралазина).

Были приведены примеры благоприятного, целесообразного, желательного взаимодействия лекарственных веществ. С другой стороны, взаимодействие лекарственных веществ может быть нежелательным, неблагоприятным. Возможны ослабление, потеря или изменение терапевтических свойств лекарственных веществ, усиление их побочного действия или возникновение токсических эффектов. В таких случаях говорят о **несовместимости лекарственных веществ**.

Ослабление терапевтического действия происходит при комбинировании бензилпенициллин + доксициклин (доксициклин нарушает синтез белков бактерий и замедляет рост бактерий; бензилпенициллин действует в основном на растущие бактерии, поэтому доксициклин ослабляет его действие).

Потеря терапевтических свойств происходит при комбинировании гуанетидин + имипрамин (для проявления симпатолитического действия гуанетидин должен подвергнуться нейрональному захвату; имипрамин нарушает нейрональный захват гуанетидина).

Изменение терапевтических свойств происходит при комбинировании ниаламид + резерпин (на фоне ингибитора МАО ниаламида резерпин не снижает, а повышает артериальное давление, вызывает не седативный, а возбуждающий эффект).

Усиление побочного действия происходит при комбинировании эналаприл + спиронолактон (оба препарата вызывают гиперкалиемию; при совместном их применении гиперкалиемия увеличивается, возможны аритмии).

Появление токсических эффектов может быть при комбинировании дигоксин + гидрохлоротиазид (гирохлоротиазид вызывает гипокалиемию и гипомагниемию, на фоне которых активность дигоксина повышается и проявляется его токсическое аритмогенное действие).

Различают относительную и абсолютную несовместимость.

Примером **относительной несовместимости** может быть сочетание морфин + хлорпромазин (хлорпромазин потенцирует угнетающее действие морфина на центр дыхания; однако сходную комбинацию — фентанил + дроперидол — используют для нейролептанальгезии).

Примерами **абсолютной несовместимости** могут быть сочетания:

- ингибиторы МАО + трициклические антидепрессанты (развиваются гиперпирексия, тремор, судороги, кома);
- ниаламид + эфедрин или леводопа (развивается гипертензивный криз);
- галотан + адреналин или норадреналин (развиваются тяжелые аритмии);
- гентамицин + фуросемид (гентамицин повреждает волосковые клетки слухового и вестибулярного аппаратов; фуросемид изменяет электролитный состав эндолимфы улитки и полукружных каналов; совместно эти препараты могут вызывать необратимую глухоту и вестибулярные расстройства).

Различают фармацевтическое и фармакологическое взаимодействие лекарственных веществ *(рис. 90)*.

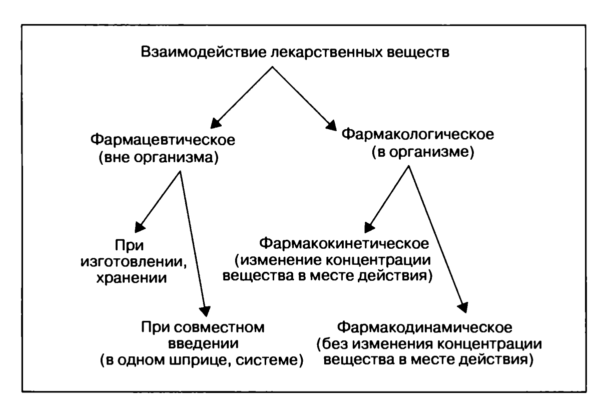


Рис. 90. Основные варианты взаимодействия лекарственных веществ

Фармацевтическое взаимодействие при изготовлении и хранении лекарственных веществ изучают фармацевты.

Фармацевтическое взаимодействие может быть при совместном введении лекарственных средств в одном шприце, одной системе для капельного введения. При этом возможна фармацевтическая несовместимость лекарственных веществ. Например, нельзя совмещать в одном шприце растворы аминофиллина (эуфиллина) с растворами прометазина (дипразин, пипольфен; слабокислое соединение) или аскорбиновой кислоты, так как в кислой среде действующее начало аминофиллина — теофиллин — выпадает в осадок.

Фармакологическое взаимодействие разделяют на фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие.

52.1. Фармакокинетическое взаимодействие

Взаимодействие лекарственных веществ при абсорбции

При одновременном назначении внутрь двух или нескольких веществ возможны:

1) взаимодействие веществ в желудочно-кишечном тракте:
   а) образование неактивных, невсасывающихся соединений;
   б) адсорбция одного вещества другим;
2) изменение среды пищеварительного тракта:
   а) изменение pH;
   б) изменение осмотического давления;
   в) изменение микробной флоры;
3) изменение моторики желудочно-кишечного тракта:
   а) изменение моторики желудка;
   б) изменение моторики кишечника.

Например, антациды уменьшают всасывание тетрациклинов (образуются хелатные соединения тетрациклинов с Al^{3+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}).

Колестирамин связывает в кишечнике не только желчные кислоты, но и многие лекарственные вещества (дигоксин, фенобарбитал, гидрохлоротиазид, аценокумарол) и нарушает их всасывание.

Алюминия гидроксид не только оказывает антацидное действие, но и обладает адсорбирующими свойствами (может адсорбировать дигоксин, фенобарбитал, хинидин, изониазид).

На фоне антацидов или блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов (при pH выше 4,5) сукральфат и висмута трикалия дицитрат не образуют клейкую массу и не оказывают гастропротекторного действия.

Солевые слабительные средства (натрия сульфат, магния сульфат) повышают осмотическое давление в кишечнике и препятствуют всасыванию водорастворимых веществ.

Антибиотики широкого спектра действия (например, тетрациклины) угнетают микрофлору толстого кишечника, продуцирующую витамин K_2. На фоне этих антибиотиков повышается активность антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, аценокумарол, фениндион), влияние которых на свертывание крови связано с антагонизмом по отношению к витамину K.

Тетрациклины угнетают микрофлору толстого кишечника и препятствуют расщеплению микроорганизмами сульфасалазина и высвобождению 5-аминосалициловой кислоты.

Гастрокинетик домперидон ускоряет продвижение кодеина из желудка в тонкий кишечник и таким образом ускоряет и усиливает действие кодеина.

Атропин замедляет переход содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку и поэтому ослабляет действие ибупрофена, принятого внутрь.

Неостигмин ускоряет моторику кишечника и в связи с этим ослабляет действие веществ с замедленным всасыванием (например, сердечных гликозидов).

Взаимодействие лекарственных веществ при их распределении и депонировании

Многие лекарственные вещества связываются с белками плазмы крови. Вещества с более высоким аффинитетом к белкам плазмы могут вытеснять из этой связи вещества с низким аффинитетом. При этом концентрация в плазме крови вытесненного (свободного) вещества повышается и действие его усиливается. Так, многие НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) вытесняют из связи с белками плазмы антикоагулянты из группы кумаринов и гипогликемические средства из группы производных сульфонилмочевины. Усиление действия кумаринов может вести к кровотечениям, а усиление действия производных сульфонилмочевины — к гипогликемии.

Взаимодействие лекарственных веществ при их биотрансформации

Специфическая биотрансформация. Суксаметоний и прокаин гидролизуются холинэстеразой плазмы крови. Поэтому на фоне прокаина действие суксаметония пролонгируется.

Пиридоксин (витамин B_6) — ко-фактор ДОФА-декарбоксилазы, поэтому пиридоксин стимулирует периферическую биотрансформацию леводопы и уменьшает ее проникновение в ЦНС (действие леводопы ослабляется).

Этанол и метанол окисляются одним ферментом — алкогольдегидрогеназой, аффинитет к которой у этанола значительно выше по сравнению с метанолом. Этанол препятствует окислению метанола и образованию его токсических метаболитов (формальдегид, муравьиная кислота). Поэтому этанол применяют при отравлениях метанолом.

Неспецифическая биотрансформация лекарственных веществ происходит под влиянием микросомальных ферментов печени. Известны индукторы синтеза микросомальных ферментов (фенобарбитал, фенитоин, гризеофульвин, рифампицин и др.) и ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин, хлорамфеникол, фуразолидон, метронидазол, ингибиторы МАО).

В связи с этим на фоне систематического применения фенобарбитала или гризеофульвина ослабляется действие глюкокортикоидов, противозачаточных контрацептивных средств для назначения внутрь.

Фенитоин увеличивает возможность токсического действия парацетамола (ускоряется образование токсического метаболита парацетамола).

Ингибиторы МАО пролонгируют действие барбитуратов.

Взаимодействие лекарственных веществ при почечной экскреции

Многие лекарственные вещества секретируются путем активного транспорта в проксимальных почечных канальцах. При **секреции в почечных канальцах** активный транспорт веществ недостаточно специфичен; вещества могут транспортироваться одними и теми же транспортными системами и конкурировать за связывание с транспортными системами. При этом одни вещества могут замедлять секрецию других веществ.

Так, хинидин задерживает секрецию дигоксина; это ведет к повышению уровня дигоксина в плазме крови. Кроме того, хинидин вытесняет дигоксин из связывания с белками плазмы крови.

Поэтому при одновременном назначении хинидин повышает вероятность токсического действия дигоксина.

Фуросемид снижает секрецию ацетилсалициловой кислоты в проксимальных почечных канальцах и таким образом задерживает выведение ацетилсалициловой кислоты.

Возможно взаимодействие, связанное с **влиянием веществ на процессы реабсорбции**. Так, гидрохлоротиазид нарушает реабсобцию Na^{+} в почечных канальцах. Если больной принимает препараты лития на фоне действия гидрохлоротиазида, реабсорбция лития увеличивается. Так как терапевтическая широта препаратов лития небольшая, возможно проявление токсического действия лития (сердечные аритмии, тремор и др.).

Возможно взаимодействие, связанное с **влиянием веществ на pH клубочкового фильтрата**. Например, фенобарбитал — слабокислое соединение. В щелочной среде ионизация фенобарбитала увеличивается. Поэтому при отравлениях фенобарбиталом внутривенно вводят натрия гидрокарбонат, который повышает pH почечного фильтрата и увеличивает ионизацию фенобарбитала в почечных канальцах. Так как реабсорбция в почечных канальцах происходит в основном путем пассивной диффузии, ионизация фенобарбитала препятствует его реабсорбции; экскреция фенобарбитала ускоряется.

52.2. Фармакодинамическое взаимодействие

Основными «мишенями» действия лекарственных веществ являются:
1) специфические рецепторы;
2) ферменты;
3) ионные каналы;
4) транспортные системы.

Взаимодействие лекарственных веществ на уровне специфических рецепторов. При отравлении наркотическими анальгетиками (агонисты опиоидных рецепторов) применяют блокатор опиоидных рецепторов — налоксон.

Налтрексон также блокирует опиоидные рецепторы, но действует медленнее и продолжительнее по сравнению с налоксоном. Налтрексон используют при лечении морфинизма (на фоне налтрексона морфин не вызывает эйфории).

Миорелаксанты векуроний и суксаметоний действуют на одни и те же рецепторы — N_N-холинорецепторы скелетных мышц. Векуроний блокирует эти рецепторы, а суксаметоний возбуждает (вызывает стойкую деполяризацию). Векуроний уменьшает мышечные фасцикуляции в начале действия суксаметония.

Возможно взаимодействие при влиянии веществ на разные рецепторы. Так, М-холиноблокатор ипратропий и β_2—адреномиметик салбутамол способны расслаблять гладкие мышцы бронхов и в качестве бронхорасширяющих средств действуют как синергисты (комбинированный препарат Беродуал применяют при бронхиальной астме).

Взаимодействие лекарственных веществ на уровне ферментов. Фосфорорганические соединения (ФОС) ковалентно связывают холинэстеразы, в частности ацетилхолинэстеразу. В первые часы при отравлении ФОС могут быть эффективны реактиваторы холинэстеразы - (тримедоксим), которые соединяются с ФОС и высвобождают ацетилхолинэстеразу из соединения с ФОС.

Взаимодействие лекарственных веществ на уровне ионных каналов. Активатор K^+-каналов миноксидил, действуя на артериолы, вызывает гиперполяризацию мембраны мышечных волокон; на фоне гиперполяризации не открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы.

Нифедипин – блокатор потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов. Оба препарата расширяют в основном артериальные сосуды. Нифедипин усиливает сосудорасширяющее действие миноксидила, однако при этом увеличивается рефлекторная тахикардия.

Взаимодействие лекарственных веществ на уровне транспортных систем. На фоне трициклических антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин) значительно ослабляется гипотензивное действие гуанетидина, так как трициклические антидепрессанты нарушают нейрональный захват гуанетидина и таким образом препятствуют его симпатолитическому действию.

52.3. Смешанное взаимодействие

Антихолинэстеразные вещества (неостигмин, пиридостигмин) усиливают и пролонгируют действие суксаметония. Во-первых, антихолинэстеразные вещества ингибируют холинэстеразу плазмы крови, которая гидролизует суксаметоний. Во-вторых, антихолинэстеразные вещества увеличивают в нервно-мышечных синапсах количество ацетилхолина, который так же, как и суксаметоний, способствует стойкой деполяризации постсинаптической мембраны.

Верапамил (производное фенилалкиламина), действуя преимущественно на сердце, блокирует Ca^{2+}-каналы, а пропранолол блокирует β-адренорецепторы.

Оба препарата урежают и ослабляют сокращения сердца, ухудшают атриовентрикулярную проводимость. Не рекомендуют комбинировать эти препараты.

Другой блокатор Ca^{2+}-каналов – нифедипин (производное дигидропиридина) – рекомендуют комбинировать с пропранололом. Нифедипин действует преимущественно на артериальные сосуды, снижает артериальное давление и вызывает рефлекторную тахикардию; для уменьшения рефлекторной тахикардии назначают пропранолол.

Диклофенак оказывает ульцерогенное действие в связи с ингибированием циклооксигеназы и снижением уровней гастропротекторных простагландинов. Аналог простагландина E_1 – мизопростол – комбинируют с диклофенаком для уменьшения ульцерогенного эффекта (комбинированный препарат Артротек).

Токсическое действие карбофоса (антихолинэстеразное средство необратимого действия) проявляется симптомами возбуждения парасимпатической иннервации. Поэтому при отравлении карбофосом и другими ФОС внутривенно вводят блокатор парасимпатической иннервации атропин.

52.4. Химическое и физико-химическое взаимодействие (антидотизм)

Димеркапрол содержит SH-группы, с которыми соединяются препараты Hg, As. Димеркапрол применяют при отравлениях соединениями Hg, As.

Натрия тиосульфат образует нетоксичные роданистые соединения с CN, а также нетоксичные соединения (сульфиты) с препаратами Hg, As, Pb. Натрия тиосульфат применяют при отравлениях цианидами, соединениями Hg, As, Pb.

При передозировке гепарина используют протамина сульфат, который образует с гепарином неактивный комплекс.

52.5. Особые варианты взаимодействия лекарственных веществ

Ацетилхолин обычно снижает артериальное давление, но в больших дозах на фоне атропина повышает артериальное двление (проявляется никотиноподобное действие ацетилхолина).

Адреналин обычно повышает артериальное давление, но на фоне фентоламина снижает артериальное давление (проявляется сосудорасширяющее действие адреналина, связанное с активацией β_2-адренорецепторов).

Резерпин оказывает седативное действие и снижает артериальное давление. На фоне ингибиторов МАО резерпин вызывает возбуждение и повышает артериальное давление.

Суксаметоний на фоне галотанового наркоза может вызывать злокачественную гипертермию, связанную с повышением уровня Ca^{2+} в цитоплазме волокон скелетных мышц (следует назначать дантролен, который препятствует выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума).

Трициклические антидепрессанты при совместном назначении с ингибиторами МАО вызывают гипертермию и судороги. Между назначением антидепрессантов из этих двух групп должно пройти не менее 3 недель.

52.6. Взаимодействие лекарственных веществ с пищевыми продуктами

Молоко уменьшает всасывание тетрациклинов, так как образуются хелатные соединения тетрациклинов с Ca^{2+}.

Неизбирательные ингибиторы МАО (ниаламид) нельзя сочетать с употреблением сыра, пива, красного вина. Эти пищевые продукты богаты тирамином, который при ингибировании МАО не инактивируется в стенке кишечника и, действуя как симпатомиметик, может вызвать гипертензивный криз.

Алкогольные напитки не следует принимать при лечении бензодиазепинами, метронидазолом. Бензодиазепины потенцируют действие этанола, и небольшие количества этанола могут вызывать сильное опьянение. Метронидазол, как и дисульфирам (тетурам, антабус), ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и может вызвать антабусную реакцию (гипотензия, тахикардия, гиперемия кожных покровов, рвота).

II.18. Основные принципы терапии отравлений лекарственными средствами

Глава 53. Основные принципы терапии отравлений лекарственными средствами

Лекарственные средства в больших дозах могут быть причиной отравления. Отравления лекарственными средствами могут быть случайными или преднамеренными (например, с целью самоубийства). Особенно часто отравляются лекарствами дети до 3 лет, если их родители небрежно хранят лекарства.

Основные принципы терапии острых отравлений:

1) прекращение всасывания яда на путях его введения;
2) инактивация всосавшегося яда;
3) нейтрализация фармакологического действия яда;
4) ускоренное выведение яда;
5) симптоматическая терапия.

53.1. Прекращение всасывания яда на путях его введения

При попадании яда в желудочно-кишечный тракт стремятся по возможности быстро удалить яд из желудка и кишечника; одновременно применяют средства, которые могут инактивировать яд.

Для удаления яда при приеме внутрь используются:

1) промывание желудка;
2) вызывание рвоты;
3) лаваж кишечника.

Промывание желудка (гастральный лаваж). Через толстый зонд в желудок вводят 200—300 мл теплой воды или физиологического раствора NaCl; затем жидкость удаляют. Эту манипуляцию повторяют до тех пор, пока промывные воды станут чистыми.

Промывание желудка возможно и при бессознательном состоянии больного, но после предварительной интубации трубкой с раздувной манжеткой (для предупреждения аспирации промывных вод).

Промывание желудка может быть показано и через 6—12 ч после отравления, так как токсические вещества могут задерживаться в желудке или выделяться в просвет желудка (морфин, этанол).

После гастрального лаважа в желудок вводят 100 мл 30% раствора натрия сульфата (при отравлении водорастворимыми ядами) или 100 мл вазелинового масла (при отравлении жирорастворимыми ядами) для предупреждения всасывания ядов в кишечнике.

Вызывание рвоты — менее эффективный способ освобождения желудка. Рвоту чаще всего вызывают рефлекторно, раздражая заднюю стенку глотки; реже под кожу вводят апоморфин.

Противопоказано вызывание рвоты при:

- бессознательном состоянии больного;
- отравлении прижигающими жидкостями (кислоты, щелочи);
- отравлении судорожными ядами (судороги могут усиливаться);
- отравлении бензином, керосином (опасность «химической пневмонии»);
- детям до 5 лет.

Лаваж кишечника (промывание кишечника) проводят, назначая внутрь или путем введения в желудок через зонд раствора полиэтиленгликоля — 1—2 л/ч (полиэтиленгликоль действует как осмотическое слабительное средство).

Назначают также внутрь Na_2SO_4 ($MgSO_4$ не рекомендуют из-за возможности резорбтивного действия ионов Mg^{2+}). При отравлении жирорастворимыми веществами в качестве слабительного используют вазелиновое масло (не всасывается в ЖКТ).

Для **нейтрализации ядов** внутрь вводят **антидоты**, которые инактивируют токсические вещества за счет физико-химического взаимодействия.

Уголь активированный (Activated charcoal, Carbo activatus) адсорбирует многие токсические вещества: алкалоиды (морфин, атропин), барбитураты, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, НПВС. Разведенный в воде порошок активированного угля вводят в желудок в количестве 20—30 г в виде взвеси в 100—150 мл воды и через некоторое время удаляют. В сутки в 3—4 приема вводят до 0,5—1 г/кг. Малоэффективен активированный уголь при отравлении спиртами (этанолом, метанолом), кислотами, щелочами, цианидами.

Калия перманганат ($KMnO_4$) обладает выраженными окислительными свойствами. Раствор калия перманганата 1:5000 вводят в желудок при отравлениях алкалоидами.

Раствор танина 0,5% (или крепкий чай) образует нестойкие комплексы с алкалоидами и солями металлов. После введения раствора танина в желудок раствор следует сразу удалить.

При отравлении солями Hg, As, Bi внутрь назначают 50 мл 5% раствора **димеркапрола** (унитиол; содежит SH-группы, связывает соединения Hg, As, Bi).

При отравлении серебра нитратом ($AgNO_3$) желудок промывают 2% раствором поваренной соли (NaCl); образуется нетоксичный $AgCl_2$.

При отравлении растворимыми солями бария желудок промывают 1% раствором **натрия сульфата** (Na_2SO_4); образуется нерастворимый $BaSO_4$.

При подкожном введении токсической дозы лекарственного средства для уменьшения его всасывания в месте инъекции прилагают холод, водят 0,3 мл 0,1% раствора адреналина.

При введении яда в конечность выше инъекции накладывают жгут, который ослабляют каждые 15 мин, чтобы не нарушить кровообращение в конечности.

При подкожном или внутримышечном введении раствора кальция хлорида ($CaCl_2$) для предупреждения некроза ткани место инъекции обкалывают 2% раствором Na_2SO_4 (образуется нерастворимый $CaSO_4$).

53.2. Инактивация всосавшегося яда

Для инактивации всосавшегося яда применяют антидоты.

Димеркапрол (Dimercaprol; унитиол) назначают внутримышечно, под кожу или внутрь при отравлениях солями As, Hg, Cu, Bi, Zn, Au. Молекула димеркапрола содержит 2 сульфгидрильные группы (SH-группы), с которыми соединяются металлы. Неэффективен димеркапрол при отравлении соединениями Fe (токсичность соединений Fe под влиянием унитиола даже повышается); малоэффективен при отравлениях Pb, Ag.

Натрия кальция эдетат (Sodium calcium edetate; динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты в соединении с кальцием; тетацин-кальций) образует хелатные соединения с ионами, которые способны вытеснять кальций из этого соединения. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно капельно при отравлениях соединениями Pb, Cu, Zn.

Дефероксамин (Deferoxamine) вводят внутривенно капельно при острых отравлениях солями Fe. При хроническом отравлении соединениями Fe препарат вводят внутримышечно.

Натрия тиосульфат (Sodium thiosulfate) вводят внутривенно при отравлениях соединениями Hg, Cu (образуются нетоксичные сульфиты), а также при отравлениях цианидами (с CN образуются малотоксичные роданистые соединения).

Метилтиониния хлорид (Methylthioninium chloride; метиленовый синий) вводят внутривенно в количестве 50—100 мл 1% раствора при отравлении цианидами. Образуемый метгемоглобин связывает CN. В малых дозах (1% раствор — 0,1 мл/кг) метилтиониния хлорид вводят при отравлении метгемоглобинобразующими ядами (нитриты, производные анилина); происходит восстановление метгемоглобина в гемоглобин.

При отравлении цианидами внутривенно вводят 3% раствор **натрия нитрита** ($NaNO_2$) или ингаляционно применяют **амилнитрит**; образуется метгемоглобин, который связывает CN.

D-Пеницилламин (купренил) назначают внутрь при хронических отравлениях соединениями Cu, Pb, а также Bi, As.

53.3. Нейтрализация фармакологического действия яда

Применение антагонистов. Для нейтрализации фармакологического действия ядов применяют их прямые антагонисты (например, налоксон при отравлении морфином, флумазенил при отравлении бензодиазепинами, атропин при отравлении мускарином) и непрямые антагонисты (атропин при отравлении антихолинэстеразными средствами).

Восстановление активности ферментов. При отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС; ингибируют холинэстеразы) применяют реактиватор холинэстераз тримедоксим *(с. 79)*.

Изменение метаболизма яда. При отравлении метанолом внутрь назначают 300—400 мл 20% этанола, а в тяжелых случаях 5% раствор этанола в 5% растворе глюкозы вводят внутривенно. Этанол, по сравнению с метанолом, обладает значительно более высоким аффинитетом к алкогольдегидрогеназе и «отвлекает» этот фермент, препятствуя, таким образом, метаболизму метанола и образованию его токсичных метаболитов (формальдегид и муравьиная кислота).

53.4. Ускоренное выведение яда

Для удаления яда из крови применяют гемодиализ, перитонеальный диализ, детоксикационную гемосорбцию, операцию замещения крови, форсированный диурез.

Гемодиализ — использование аппарата «искусственная почка», в котором через полупроницаемую мембрану из крови удаляются токсические вещества, если величина их молекул не превышает диаметра пор мембраны.

Гемодиализ высокоэффективен при отравлениях этанолом, метанолом, этиленгликолем, барбитуратами, НПВС, сульфаниламидами, аминогликозидами, солями лития, хинином, хлорамфениколом и др.

Малоэффективен гемодиализ при отравлениях соединениями, которые в значительной степени связаны с белками плазмы крови (бензодиазепины, фенотиазины) или веществами с высоким Vd, то есть веществами, которые депонируются в тканях и находятся в крови в малых концентрациях (например, трициклические антидепрессанты).

Перитонеальный диализ сходен по эффективности с гемодиализом.

В полость брюшины (между париетальным и висцеральным листками брюшины) через катетер вводят специальный раствор, в который через листки брюшины выделяются из крови токсические вещества. Раствор в полости брюшины несколько раз меняют.

При **детоксикационной гемосорбции** кровь пострадавшего пропускают через колонки со специально обработанным активированным углем. При этом адсорбируются не только свободные токсические вещества, но и вещества, связанные с белками плазмы. Гемосорбция, в отличие от гемодиализа, эффективна при отравлениях бензодиазепинами, фенотиазинами.

Операция замещения крови проводится при отравлениях гемолитическими ядами, метгемоглобинобразующими соединениями, ФОС.

Форсированный диурез применяют для ускоренного выведения токсических веществ, которые выводятся почками хотя бы частично в неизмененном виде. В вену вводят 1—1,5 л изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы («водная нагрузка») и затем применяют высокоэффективный диуретик. Введение изотонического раствора продолжают со скоростью увеличенного диуреза; при необходимости повторно вводят диуретик. Таким образом, за сутки вводят и форсированно выводят 10—12 л жидкости, с которой выводится большая часть яда.

В качестве диуретика чаще всего внутривенно вводят фуросемид. Так как при применении этого диуретика существенно изменяется электролитный баланс (выводятся ионы Na^+, Cl^-, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}), периодически вводят раствор, содержащий эти ионы.

При сохраненной сократимости сердца применяют маннитол — высокоэффективный диуретик, который выводит в основном воду. Однако маннитол увеличивает объем плазмы крови, что создает дополнительную нагрузку на сердце.

Для повышения эффективности форсированного диуреза при выведении слабых электролитов изменяют pH почечного фильтрата так, чтобы увеличить ионизацию вещества и за счет этого уменьшить его реабсорбцию. Например, при отравлениях слабокислыми соединениями (фенобарбитал, салицилаты) вводят внутривенно натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$), что ведет к изменению pH почечного фильтрата в щелочную сторону.

53.5. Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия отравлений включает следующие мероприятия:

- контроль жизненно важных функций (ЦНС, дыхание, сердечно-сосудистая система);
- профилактика застойных поражений легких (применение антибиотиков и др.);
- профилактика нарушений печени (введение глюкозы, витаминов B_1, B_6, B_{12}, B_{15}, E);
- коррекция кислотно-щелочного равновесия;
- коррекция водно-электролитного баланса;
- купирование болевого синдрома.

III Раздел

Общая рецептура

Общая рецептура — раздел лекарствоведения об общих правилах выписывания рецептов и выписывании в рецептах отдельных лекарственных форм.

Глава 54. Рецепт

Рецепт — письменное обращение врача, фельдшера или акушерки в аптеку об отпуске лекарственного средства в определенной лекарственной форме и о дозировке с указанием способа его употребления. Рецепт является важным медицинским и юридическим документом. В случае бесплатного или на льготных условиях отпуска лекарства рецепт является также денежным документом.

Рецепты выписывают по определенным правилам. Действующие в настоящее время правила определены приказом Минздрава России от 23.08.99 № 328 .

Рецепты выписывают на специальных бланках для отпуска лекарств:

1) за полную стоимость;
2) бесплатно или на льготных условиях.

Особые рецептурные бланки предназначены для выписывания средств, которые могут вызывать наркоманию (морфин и др.).

Рецепты следует писать четко, разборчиво, чернилами или шариковой ручкой. Исправления в рецепте не допускаются.

Состав лекарства, название лекарственной формы и указание об изготовлении и выдаче лекарства пишутся на латинском языке. На рецептурном бланке латинский текст начинается обозначением «Rp.:», что означает «Recipe:» (Возьми). Далее следует название медикамента (медикаментов). Справа от названия вещества указывается его количество.

Для жидких веществ количества обозначаются в миллилитрах (1 ml, 20 ml и т. д.), граммах или каплях; для остальных веществ — в граммах и долях грамма (1,0; 0,1; 0,01; 0,001, то есть 1 грамм, 1 дециграмм, 1 сантиграмм, 1 миллиграмм).

При выписывании лекарственных средств, дозируемых в единицах действия - ЕД, указывают количество единиц действия (например, 100 000 ЕД).

Если два или несколько веществ выписывают в одинаковой дозе, эту дозу указывают только один раз после названия последнего вещества. При этом перед дозой ставят обозначение $\overline{aa}$, что значит «ana» — поровну (например, $\overline{aa}$ 0,2).

Рецептурный бланк для выписывания лекарств взрослым и детям за полную стоимость

<table>
<tr><td colspan="2">Министерство
здравоохранения</td><td>Код учреждения по ОКУД
Код учреждения по ОКПО
Мед. документация. Форма № 107/У
Утверждена Минздравом России 1997 г.</td></tr>
<tr><td colspan="3">РЕЦЕПТ
(взрослый, детский - ненужное зачеркнуть)
«..........» ....200 г.</td></tr>
<tr><td colspan="3">ФИО больного</td></tr>
<tr><td colspan="3">Возраст</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ф.И.О. врача</td></tr>
<tr><td>руб.</td><td>коп.</td><td>Rp.:</td></tr>
<tr><td>руб.</td><td>коп.</td><td>Rp.:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Подпись и личная печать врача М.П.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев, 1 года
(ненужное зачеркнуть)</td></tr>
</table>

оборотная сторона

Памятка врачу
к форме бланка рецепта № 107/У

Код лечебно-профилактического учреждения печатается типографским способом или ставится штамп.

На рецептурных бланках частнопрактикующих врачей в верхнем левом углу типографским способом или штампом должен быть указан их адрес, номер лицензии, дата выдачи, срок действия и наименование организации, выдавшей ее.

Рецепт выписывается на латинском языке разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой. Исправления заверяются подписью и личной печатью врача.

На одном рецептурном бланке выписываются не более 3 простых и не более 2 ле-карственных средств списков А и Б, за исключением указанных в п. 2.6 Инструкции о порядке назначения лекарственных средств и правилах выписывания рецептов на них.

Этиловый спирт выписывается на отдельном рецептурном бланке и заверяется дополнительно печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений; твердые и сыпучие вещества выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие — в миллилитрах, граммах и каплях.

Способ применения указывается на русском или русском и национальном языках. Запрещается ограничиваться общими указаниями «Внутреннее», «Известно» и т. п.

Указывается ФИО больного, его возраст, ФИО врача.

Подпись врача должна быть заверена его личной печатью.

Употребляют также следующие сокращения:

- Aq. destill. (Aqua destillata) — вода дистиллированная;
- D.S. (Da. Signa.) — Выдай. Обозначь;
- D.t.d.N. (Da tales doses numero) — Выдай такие дозы числом;
- Dec. (Decoctum) — Отвар;
- Extr. (Extractum) — Экстракт;
- fol. (folium) — Лист;
- in amp. (in ampullis) — в ампулах;
- in caps. (in capsulis) — в капсулах;
- in tab. (in tabulettis) — в таблетках;
- Inf. (Infusum) — Настой;
- Lin. (Linimentum) — Линимент;
- M.D.S. (Misce. Da. Signa.) — Смешай. Выдай. Обозначь;
- Ol. (Oleum) — Масло;
- Pulv. (Pulvis) — Порошок;
- q.s. (quantum satis) — сколько потребуется;
- rad. (radix) — Корень;
- S. (Signa) — Обозначь;
- Sol. (Solutio) — Раствор;
- Steril. (Sterilisetur!) — Пусть будет простерилизовано!
- Supp. (Suppositorium) - Суппозиторий;
- Susp. (Suspensio) — Суспензия;
- Tinct.; T-ra (Tinctura) — Настойка;
- Ung. (Unguentum) — Мазь.

Латинский текст рецепта всегда заканчивается обозначением S. (Signa — Обозначь). После этого следует **сигнатура** — предписание больному на русском или русском и национальном языках о порядке применения лекарства. Текст сигнатуры начинают с прописной буквы. В сигнатуре указывают:

1) способ применения лекарства;
2) количество препарата на один прием (введение);
3) время и частоту приема лекарства.

Например, «По 1 таблетке 3 раза в день после еды», «Наносить на пораженные участки кожи 2 раза в день». Запрещается ограничиваться общими указаниями: «Внутреннее», «Назначение известно» и др.

После сигнатуры следует подпись врача, фельдшера или акушерки с указанием должности, медицинского звания; подпись заверяется личной печатью.

Если состояние больного требует экстренного отпуска лекарства из аптеки, в верхней части рецептурного бланка пишут «Cito» (Быстро) или «Statim» (Немедленно). В этом случае лекарство должно быть изготовлено и отпущено вне очереди.

Следует выработать привычку внимательно прочитывать рецепт перед тем, как отдать его больному.

Врач, фельдшер, акушерка несут личную ответственность за выписанный ими рецепт.

Глава 55. Твердые лекарственные формы (таблетки, драже, порошки)

Таблетки

Таблетки:

- им. п. мн. ч. — *Tabulettae;*
- вин. п. мн. ч. — *Tabulettas;*
- тв. п. мн. ч. — *in tabulettis.*

Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая фабрично-заводским путем. Предназначены в основном для приема внутрь. Таблетки имеют обычно вид круглых или овальных пластинок с плоской или двояковыпуклой поверхностью.

Готовят таблетки с помощью специальных автоматов путем прессования медикаментов.

В состав таблеток, кроме лекарственных веществ, могут входить вспомогательные вещества (сахар, крахмал, натрия гидрокарбонат и др.).

Таблетки могут быть покрыты оболочками (Tabulettae obductae). Для покрытия таблеток используют пшеничную муку, крахмал, сахар, какао, краски и лаки пищевые.

Наиболее распространенной является пропись таблеток, в которой указывают названия лекарственных веществ, их содержание в одной таблетке, а затем предписание о количестве таблеток: D.t.d. N. ... in tabulettis (Выдай такие дозы числом... в таблетках).

Пример рецепта

Выписать 20 таблеток, содержащих по 50 мг атенолола (Atenololum). Назначить по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Rp.:	*Atenololi 0,05*
	D.t.d. N. 20 in tabulettis
	S. По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Некоторые таблетки, в состав которых входит несколько лекарственных веществ, имеют специальные названия, например, таблетки Ко-тримоксазол (содержат сульфаметоксазол и триметоприм). При выписывании таких таблеток пропись начинается со слова Tabulettas (Таблетки — вин. п. мн. ч.). Затем указывают название таблеток в кавычках в им. п. и их количество. После этого следует D.S.

Пример рецепта

Выписать 20 таблеток ко-тримоксазола (Co-trimoxazolum). Назначить по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Rp.:	*Tabulettas «Co-trimoxazolum» N. 20*
	D.S. По 1 таблетке 2 раза в сутки.

Драже

Драже — вин. п. ед. ч. *Dragée.*

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже готовят заводским способом.

Пропись начинается с указания лекарственной формы (Dragé e), затем следует название лекарственного вещества, его доза, обозначение количества драже (D.t.d. N.) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 100 драже, содержащих по 200 мг ибупрофена (Ibuprofenum). Назначить по 1 драже 4 раза в сутки.

Rp.:	*Dragée Ibuprofeni 0,2*
	D.t.d. N. 100
	S. По 1 драже 4 раза в сутки.

Порошки

Порошок — им. п. ед. ч. *Pulvis.*

Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего или наружного применения, обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки простые (состоят из одного вещества) и сложные (состоят из двух или более веществ), а также порошки неразделенные и разделенные на отдельные дозы.

При выписывании простого неразделенного порошка указывают название лекарственного вещества и его общее количество. Затем пишут D.S.

Пример рецепта

Выписать 30 г магния оксида (Magnesii oxydum). Назначить по 1/4 чайной ложки через 2 часа после еды.

Rp.: ***Magnesii oxydi 30,0***
D.S. Принимать по 1/4 чайной
ложки через 2 часа после еды.

При выписывании простых порошков, разделенных на отдельные дозы, в рецепте указывают лекарственное вещество с обозначением его разовой дозы. Затем пишут D.t.d. N. и указывают число порошков. После этого следует S.

Пример рецепта

Выписать 24 порошка панкреатина (Pancreatinum) по 500 мг.
Назначить по 1 порошку 3 раза в день до еды.

Rp.: ***Pancreatini 0,5***
D.t.d. N. 24
S. По 1 порошку 3 раза
в день до еды.

Масса разделенного порошка может быть от 0,1 до — 1,5 г (в среднем 0,3–0,5 г). Если доза лекарственного вещества меньше 0,1, добавляют сахар (Saccharum) до средней массы порошка. В этом случае при выписывании лекарства сахар (обычно 0,3) указывают после лекарственного вещества. Затем пишут M.f. pulvis (Misce ut fiat pulvis — Смешай, чтобы получился порошок), после чего следует D.t.d. N., число порошков и S.

Пример рецепта

Выписать 30 порошков, содержащих рибофлавина (Riboflavinum) по 10 мг и тиамина бромида (Thiamini bromidum) по 20 мг. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.:	***Riboflavini 0,01***
	Thiamini bromidi 0,02
	Sacchari 0,3
	M.f. pulvis
	D.t.d. N. 30
	S. По 1 порошку 3 раза в день.

Некоторые лекарственные вещества для назначения внутрь выписывают в капсулах. После названия вещества и дозы на один прием пишут D.t.d. N.in capsulis (Выдай такие дозы числом... в капсулах) и S.

Пример рецепта

Выписать 14 капсул с омепразолом (Omeprazolum) по 20 мг. Назначить по 1 капсуле 1 раз в сутки

Rp.:	***Omeprazoli 0,02***
	D.t.d. N. 14 in capsulis
	S. По 1 капсуле 1 раз в сутки.

Кроме таблеток, драже и порошков, в медицинской практике используют и другие твердые лекарственные формы — гранулы, карамели, пастилки и др.

Глава 56. Жидкие лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, настойки, экстракты жидкие, новогаленовы препараты, микстуры, линименты)

Растворы

Раствор:
- им. п. ед. ч. — *Solutio;*
- род. п. ед. ч. — *Solutionis.*

Раствор — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества в растворителе. Таким образом, раствор состоит из двух ингредиентов — растворимого вещества и растворителя.

В качестве растворителей чаще всего используют воду дистиллированную (Aqua destillata), этанол (Ethanol; спирт этиловый, Spiritus aethylicus) 70%, 90%, 95% и жидкие масла — персиковое (Oleum Persicorum), вазелиновое (Oleum Vaselini) и др.

Растворы должны быть прозрачными и не содержать взвешенных частиц или осадка. Используют растворы для наружного и внутреннего применения, а также для инъекций.

Растворы для наружного применения используют в виде глазных и ушных капель, капель в нос, примочек, полосканий, промываний, спринцеваний.

Существуют две формы прописи растворов — сокращенная и развернутая.

Сокращенная форма прописи раствора начинается с названия лекарственной формы, то есть со слова Solutionis (Раствора). Далее указывают название лекарственного вещества в родительном падеже, концентрацию раствора и его количество. Затем следует D.S.

Если растворителем является вода, то в сокращенной прописи характер раствора (водный) не указывают.

Концентрацию раствора можно обозначить тремя способами:

1) в процентах;
2) отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т. п.);
3) массо-объемных соотношениях (например, 0,6 — 200 ml, т. е. в 200 мл содержится 0,6 г лекарственного вещества).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 0,02% раствора нитрофурала (Nitrofuralum). Назначить для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в процентах:

Rp.: *Solutionis Nitrofurali 0,02% — 500 ml*

D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в отношении:

Rp.: *Solutionis Nitrofurali 1:5000 — 500 ml*

D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в массо-объемном соотношении:

Rp.: *Solutionis Nitrofurali 0,1 — 500 ml*

D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Спиртовые и масляные растворы в сокращенной форме выписывают с обозначением характера раствора — спиртового (spirituosae), масляного (oleosae), которое приводится после названия лекарственного вещества.

Примеры рецептов

Выписать 10 мл 1% спиртового раствора кислоты борной (Acidum boricum). Назначить в виде ушных капель по 3 капли 2 раза в день.

Rp.:	*Solutionis Acidi borici spirituosae*
	1% — 10 ml
	D.S. Ушные капли. По 3 капли
	2 раза в день.

Выписать 30 мл 10% масляного раствора камфоры (Camphora). Для растирания области сустава.

Rp.:	*Solutionis Camphorae oleosae 10% — 30 ml*
	D.S. Для растирания области сустава.

В тех случаях, когда для масляного или спиртового раствора требуется определенное масло или спирт определенной концентрации, возможна только развернутая пропись раствора. При этом указывают вначале растворимое вещество, а затем растворитель с обозначением количеств. Пропись заканчивается предписанием M.D.S. и сигнатурой.

Пример рецепта

Выписать 10 мл 1% раствора ментола (Mentholum) в вазелиновом масле (Oleum Vaselini). Назначить для закапывания в нос по 5 капель.

Rp.:	*Mentholi 0,1*
	Olei Vaselini ad 10 ml
	M.D.S. Закапывать в нос
	по 5 капель.

Растворы для внутреннего применения дозируют обычно градуированными стаканчиками, столовыми и чайными ложками, а также каплями. Следует запомнить, что:

- в 1 столовой ложке содержится в среднем 15 мл водного раствора;
- в 1 чайной ложке — 5 мл;
- в 1 мл воды содержится 20 капель.

Зная разовую дозу лекарственного вещества и разовое количество раствора, можно вычислить его концентрацию.

Пример рецепта

Выписать 180 мл раствора натрия бромида (Natrii bromidum) с таким расчетом, чтобы, принимая по 1 столовой ложке, больной получал по 0,15 г натрия бромида. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет для прописи. В 1 столовой ложке (15 мл) — 0,15 г. Следовательно, концентрация раствора — 1%.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1% — 180 ml
D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Суспензии

Суспензия:
- им. п. ед. ч. — *Suspensio*;
- род. п. ед. ч. — *Suspensionis*.

Суспензии — взвеси частиц твердых лекарственных веществ в жидкости. Назначают суспензии внутрь и наружно. Стерильные суспензии можно вводить внутримышечно.

Обычно при изготовлении суспензии используется вода. В этом случае возможна сокращенная пропись суспензии. Такая пропись начинается с названия лекарственной формы — Suspensionis (Суспензии), затем следует название лекарственного вещества, концентрация суспензии, ее количество и D.S.

Пример рецепта

Выписать 10 мл 0,5% водной суспензии гидрокортизона ацетата (Hydrocortisoni acetas). Назначить для закапывания в глаз по 2 капли 4 раза в день.

Rp.: Suspensionis Hydrocortisoni
acetatis 0,5% — 10 ml
D.S. Закапывать в глаз по 2 капли
4 раза в день.

Эмульсии

Эмульсия:
- им. п. ед. ч. — *Emulsum*;
- род. п. ед. ч. — *Emulsi*.

Эмульсия — жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (например, жидкие масла) находятся во взвешенном состоянии в виде мельчайших частиц. Эмульсии применяют внутрь и наружно. Чаще всего используют масляные эмульсии.

Масляные эмульсии готовят из жидких масел (касторового, миндального и др.). Для эмульгирования масла (разделения его на мельчайшие частицы) добавляют специальные эмульгаторы.

Пропись эмульсии начинают с названия лекарственной формы — Emulsi (Эмульсии), после чего указывают количество масла в мл и общее количество эмульсии.

Пример рецепта

Выписать 100 мл эмульсии из 20 мл масла касторового (Oleum Ricini).
Назначить на 1 прием.

Rp.: *Emulsi olei Ricini 20 ml — 100 ml*
D.S. На 1 прием.

Настои и отвары

Настой:
- им. п. ед. ч. — Infusum;
- род. п. ед. ч. — Infusi.

Отвар:
- им. п. ед. ч. — Decoctum;
- род. п. ед. ч. — Decocti.

При обработке растительного лекарственного сырья (листья, трава, корни и т. д.) водой при температуре 100 °С из лекарственных растений извлекаются их действующие начала с некоторой примесью балластных веществ. Такие водные извлечения обозначают как настои и отвары.

Настои чаще готовят из листьев, цветков, травы. Отвары обычно готовятся из более грубых, плотных частей растений (корней, коры) и в связи с этим отличаются от настоев более длительным извлечением действующих начал.

Для приготовления настоев и отваров отвешенное количество лекарственного сырья помещают в сосуд, называемый инфундиркой, и заливают водой комнатной температуры. Инфундирку помещают в кипящую водяную баню: настои — на 15 мин, отвары — на 30 мин. Затем лекарство процеживают и фильтруют: отвары — через 10 мин (в горячем виде), настои — после полного охлаждения.

Так как настои и отвары быстро портятся, готовят их непосредственно перед выдачей больному, в количестве, необходимом не более чем на 3-4 дня.

Назначают настои и отвары чаще всего внутрь столовыми ложками. Кроме того, эти лекарственные формы используют и наружно для полосканий, промываний и т. п.

Существует единственная форма прописи настоев и отваров. После названия лекарственной формы - Infusi.... (Настоя....) или Decocti... (Отвара....) указывают часть растения, из которой готовится лекарство (листья, трава, корень и др.; *табл. 23*), название растения, количество лекарственного сырья и (через тире) общее количество настоя или отвара. Затем следует D.S.

Таблица 23. Латинские названия частей растений

Название части растения	Им. п. ед. ч.	Род. п. ед. ч.
Кора	Cortex	Corticis
Корень	Radix	Radicis
Корневище	Rhizoma	Rhizomatis
Листья	Folia	Foliorum
Трава	Herba	Herbae

Пример рецепта

Выписать 200 мл настоя из 0,5 г травы термопсиса (Thermopsis).
Назначить по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 0,5—200 ml
D.S. По 1 столовой ложке 4 раза в день.

Галеновы препараты – настойки и экстракты

Настойка:
- им. п. ед. ч. — Tinctura;
- род. п. ед. ч. — Tincturae.

Экстракт:
- им. п. ед. ч. — Extractum;
- род. п. ед. ч. — Extracti.

Настойки и экстракты чаще всего — это спиртовые извлечения из растительного лекарственного сырья.

Настойки отличаются от экстрактов меньшей концентрацией (настойки готовят обычно в концентрации 1:5 или 1:10; концентрации жидких экстрактов — 1:1 или 1:2). В отличие от настоев и отваров, настойки и экстракты могут сохраняться длительное время, в связи с чем готовят их обычно на заводах по определенным техническим нормам. Поэтому в рецептах не указывают части растений, из которых готовят настойки или экстракты, а также их концентрации.

Пропись настоек начинают с названия лекарственной формы — Tincturae... (Настойки...). Затем указывают название растения и количество настойки. После этого следует D.S.

Дозируют настойки каплями.

Пример рецепта

Выписать 25 мл настойки валерианы (Valeriana). Назначить по 25 капель 3 раза в день.

Rp.:	***Tincturae Valerianae 25 ml***
	D.S. По 25 капель 3 раза в день.

Экстракты, в зависимости от консистенции, делят на жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты, как и настойки, представляют собой окрашенные жидкости, густые — вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие — сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Пропись экстрактов начинается с названия лекарственной формы — Extracti... (Экстракта...). Затем следует название растения и обязательно указывается вид экстракта — fluidi (жидкого), spissi (густого) или sicci (сухого), после чего обозначают количество экстракта и D.S.

Пример рецепта

Выписать 25 мл экстракта крушины (Frangula) жидкого. Назначить по 25 капель на ночь.

Rp.:	***Extracti Frangulae fluidi 25 ml***
	D.S. По 25 капель на ночь

Новогаленовы препараты

Новогаленовы препараты — извлечения из растительного лекарственного сырья, максимально освобожденные от балластных веществ (содержат сумму действующих начал растений) и пригодные не только для назначения внутрь, но и для парентерального введения. Каждый новогаленов препарат имеет специальное название. Готовят новогаленовы препараты на заводах.

При выписывании новогаленова препарата для приема внутрь указывают его название, количество и D.S.

Пример рецепта

Выписать 15 мл новогаленова препарата адонизида (Adonisidum). Назначить по 15 капель 3 раза в день.

Rp.: Adonisidi 15 ml
D.S. По 15 капель 3 раза в день.

Микстуры

Микстуры — смеси жидких или жидких и твердых лекарственных веществ. Микстуры могут быть прозрачными, мутными и даже с осадками (последние перед употреблением следует взбалтывать). Назначают микстуры в основном внутрь.

Микстуры выписывают в развернутой или полусокращенной форме. В рецепте указывают все составные части микстуры и их количества, после чего следует M.D.S. Слово «микстура» в рецепте не употребляется.

Пример рецепта

Выписать микстуру, состоящую из 180 мл 2% раствора натрия бромида (Natrii bromidum) и 0,6 г кофеина-бензоата натрия (Coffeinum-natrii benzoas). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% — 180 ml
Coffeini-natrii benzoatis 0,6
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В данном случае использована полусокращенная пропись микстуры.

Линименты

Линимент:
- им. п. ед. ч. — *Linimentum*;
- род. п. ед. ч. — *Linimenti*.

Линименты — лекарственная форма для наружного применения. Большинство линиментов представляют собой однородные смеси в виде густых жидкостей.

Выписывают линименты чаще всего в развернутой форме прописи. После перечисления составных частей линимента и их количеств пишут M. f. linimentum (Misce ut fiat linimentum — Смешай, чтобы получился линимент); затем следует D.S.

Пример рецепта

Выписать линимент, состоящий из 20 мл хлороформа (Chloroformium) и 40 мл масла беленного (Oleum Hyoscyami). Назначить для растирания сустава.

Rp.:	***Chloroformii 20 ml***
	Olei Hyoscyami 40 ml
	M. f. linimentum
	D.S. Для растирания сустава.

Линименты промышленного производства выписывают в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 25 мл 5% линимента синтомицина (Synthomycinum). Назначить для нанесения на рану.

Rp.:	***Linimenti Synthomycini 5% — 25 ml***
	D.S. Наносить на рану.

Разные жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относятся также **медицинские масла**, например масло шиповника (Oleum Rosae), **соки свежих растений**, например сок алоэ (Succus Aloes), **лекарственные сиропы**, например алтейный сироп (Sirupus Althaeae).

Глава 57. Мягкие лекарственные формы (мази, пасты, суппозитории)

Мази

Мазь:
- им. п. ед. ч. — *Unguentum;*
- род. п. ед. ч. — *Unguenti.*

Мазь — мягкая лекарственная форма для наружного применения. Мази получают путем смешивания лекарственных веществ со специальными формообразующими веществами — мазевыми основами. В качестве мазевых основ чаще всего используют вазелин (Vaselinum) и ланолин (Lanolinum). Изготавливают мази чаще всего фабрично-заводским способом, иногда — в аптеках.

Выписывают мази в сокращенной или развернутой форме прописи.

Сокращенная форма прописи мази начинается с названия лекарственной формы — Unguenti... (Мази...), затем следует название лекарственного вещества, концентрация мази и ее количество, после чего пишут D.S.

Пример рецепта

Выписать 5 г 5% мази ацикловира (Aciclovirum). Назначить для нанесения на пораженные участки кожи 5 раз в сутки.

Rp.: Unguenti Acicloviri 5% — 5,0
D.S. Наносить на пораженные участки кожи
5 раз в сутки.

При выписывании мази в **развернутой форме** указывают все входящие в состав мази вещества — лекарственные средства и мазевые основы — с обозначением их количеств. Затем пишут M. f. unguentum (Misce ut fiat unguentum — Смешай, чтобы получилась мазь), имея в виду равномерное смешивание всех ингредиентов. После этого следует D.S.

Пример рецепта

Выписать 20 г мази на вазелине, содержащей 250 мг бензокаина (Benzocainum) и 100 мг ментола (Mentholum). Назначить для смазывания слизистой носа.

Rp.:	*Benzocaini 0,25*
	Mentholi 0,1
	Vaselini ad 20,0
	M. f. unguentum
	D.S. Смазывать слизистую носа.

Пасты

Паста:
- им. п. ед. ч. — *Pasta*;
- род. п. ед. ч. — *Pastae*.

Пасты (pasta — тесто) отличаются от мазей большим содержанием порошкообразных веществ (не менее 25%, но не более 65%) и в связи с этим имеют более густую консистенцию. Пасты длительнее, чем мази, удерживаются на месте приложения.

При приготовлении пасты количество порошкообразных веществ обычно увеличивают до необходимого, добавляя индифферентные порошки: цинка окись (Zinci oxydum), тальк (Talcum) или крахмал (Amylum).

В **развернутой форме** прописи после указания лекарственных веществ, индифферентных порошков и мазевой основы пишут M. f. pasta (Misce ut fiat pasta — Смешай, чтобы получилась паста), после чего следует D.S.

Пример рецепта

Выписать 50 г пасты, содержащей 5% бензокаина (Benzocainum). Назначить для нанесения на пораженную поверхность кожи.

Rp.:	*Benzocaini 2,5*
	Zinci oxydi 20,0
	Vaselini ad 50,0
	M. f. pasta
	D.S. Наносить на пораженную поверхность кожи.

В **сокращенной форме** выписывают обычно пасты промышленного производства. Пропись начинается с названия лекарственной формы — Pastae... (Пасты...), затем следуют название лекарственного вещества, концентрация, количество и D.S. Если паста выпускается только одной концентрации, ее обычно не указывают.

Пример рецепта

Выписать 40 г пасты цинковой (Pasta Zinci). Назначить для нанесения на пораженную поверхность кожи.

Rp.: ***Pastae Zinci 40,0***
D.S. Наносить на пораженную
поверхность кожи.

Суппозитории

Суппозиторий:
- им. п. ед. ч. — *Suppositorium*;
- вин. п. ед. ч. — *Suppositorium*;
- вин. п. мн. ч. — *Suppositoria.*

Суппозитории относятся к дозированным лекарственным формам. При комнатной температуре они имеют твердую консистенцию, при температуре тела расплавляются. Изготовляют суппозитории чаще всего фабрично-заводским способом, иногда — в аптеках.

Суппозитории состоят из лекарственных веществ и основы. Лучшей основой является масло какао (Oleum Cacao) — однородная масса плотной консистенции, с температурой плавления 30—34 °С.

Различают суппозитории ректальные (Suppositoria rectalia) и вагинальные (Suppositoria vaginalia).

Ректальные суппозитории (свечи) обычно имеют форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Масса их колеблется от 1,1 до 4 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики), яйцевидными (овули) или плоским с закругленным концом (пессарии). Масса вагинальных суппозиториев — от 1,5 до 6 г.

Лекарственные вещества в вагинальных суппозиториях применяют для местного действия, а в ректальных — и для резорбтивного действия.

Суппозитории, выпускаемые фармацевтической промышленностью, выписывают в сокращенной форме. Пропись начинается с названия лекарственной формы — Suppositorium... (Суппозиторий... — вин. п. ед. ч.). Затем после предлога cum (с) следует название лекарственного вещества в творительном падеже и его доза. Заканчивается пропись предписанием D.t.d. N..., S. и сигнатурой.

Пример рецепта

Выписать 10 вагинальных суппозиториев, содержащих по 500 мг метронидазола (Metronidazolum). Назначить по 1 суппозиторию на ночь.

Rp.:	*Suppositorium cum Metronidazolo 0,5*
	D. t. d. N. 10
	S. По 1 суппозиторию на ночь.

Некоторые сложные суппозитории имеют специальное название. Пропись начинается с названия лекарственной формы в винительном падеже множественного числа — Suppositoria... (Суппозитории...). Затем следует название суппозиториев в кавычках в именительном падеже и указывается их число. После этого пишут D.S.

Пример рецепта

Выписать 10 ректальных суппозиториев «Бетиол» («Bethiolum»). Назначить по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Rp.:	*Suppositoria «Bethiolum» N. 10*
	D.S. По 1 суппозиторию 2 раза в день.

Суппозитории, которые готовят в аптеках, выписывают в развернутой форме. Чаще всего используется следующая пропись. Указываются лекарственные вещества и их количества на один суппозиторий. Затем указывается масло какао (Oleum Cacao). Количество масла какао чаще всего не обозначают, а пишут: Olei Cacao q.s. ut f. suppositorium rectale (vaginale), то есть масла какао сколько потребуется, чтобы получился суппозиторий ректальный (вагинальный). После этого следует D.t.d. N... и указывается количество суппозиториев. Затем пишут S.

Пример рецепта

Выписать 12 ректальных суппозиториев, содержащих по 360 мг аминофиллина (Aminophyllinum). Назначить по 1 суппозиторию 3 раза в день.

Rp.:	***Aminophyllini 0,36***
	Olei Cacao q.s.
	ut f. suppositorium rectale
	D.t.d. N. 12
	S. По 1 суппозиторию 3 раза в день.

Из других мягких лекарственных форм в медицинской практике используют кремы, пластыри, лекарственные палочки (бужи).

Глава 58. Лекарственные формы для инъекций

Для инъекций обычно используют растворы; для внутримышечных инъекций — также суспензии. Основное требование к лекарственным формам для инъекций — стерильность.

Чаще всего лекарственные формы для инъекций изготавливают на заводах, реже — в аптеках.

На заводах стерильные лекарства для инъекций выпускают в ампулах или флаконах.

При выписывании лекарств в **ампулах** после указания лекарства (раствор, суспензия, порошок для приготовления раствора и др.) обозначают его количество в одной ампуле. Затем следует D.t.d. N... in ampullis (Выдай такие дозы числом... в ампулах) и S.

При выписывании лекарств во **флаконах** указывается только D.t.d. N... Слово «флакон» в прописи не употребляется.

При выписывании ампул и флаконов стерильность их содержимого подразумевается, поэтому никаких указаний о стерильности в рецепте не дается.

Жидкие лекарственные формы в ампулах и флаконах выписывают только в сокращенных формах прописи с указанием концентрации в процентах.

Примеры рецептов

Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл 5% раствора эфедрина гидрохлорида (Ephedrini hydrochloridum). Назначить для введения под кожу по 1 мл.

Rp.:	***Solutionis Ephedrini hydrochloridi 5% — 1 ml***
	D.t.d. N. 10 in ampullis
	S. Вводить под кожу по 1 мл.

Выписать 12 флаконов, содержащих по 300 000 ЕД бензилпенициллина (Benzylpenicillinum). Назначить по 300 000 ЕД внутримышечно в 2 мл 0,5% стерильного раствора прокаина 4 раза в сутки.

> *Rp.:* ***Benzylpenicillini 300 000 ЕД***
> ***D.t.d. N. 12***
> ***S. Вводить внутримышечно по 300 000 ЕД***
> ***в 2 мл 0,5% раствора прокаина***
> ***4 раза в сутки.***

При выписывании лекарственных форм для инъекций, которые изготовляют в аптеках, в рецепте делают указание о стерилизации лекарства: пишут — Sterilisetur! (Пусть будет простерилизовано!).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 5% стерильного раствора глюкозы (Glucosum). Назначить для внутривенного капельного введения.

> *Rp.:* ***Solutionis Glucosi 5% — 500 ml***
> ***D.S. Sterilisetur! Для внутривенного***
> ***капельного введения.***

Глава 59. Лекарственные аэрозоли

Аэрозоль:

- им. п. ед. ч. — Aerosolum;
- вин. п. ед. ч. — Aerosolum.

Аэрозоли — аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой является воздух или газ, а дисперсионной фазой — частицы жидких или твердых веществ величиной от одного до нескольких десятков микрометров.

Лекарственные аэрозоли часто выпускают в специальных баллонах с клапанным устройством и распылительной головкой. Внутри баллона находится лекарственный препарат (раствор, эмульсия, суспензия и др.) и эвакуирующий (выталкивающий) газ. Указанная смесь находится в баллоне под давлением и выделяется в виде аэрозоля при нажатии клапана.

В медицинской практики лекарственные аэрозоли используют для ингаляций при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, а также для наружного применения в дерматологии, хирургии и др.

Пример рецепта

Выписать 1 упаковку аэрозоля «Камфомен» («Camphomenum»). Назначить для ингаляций 3 раза в день.

Rp.:	*Aerosolum «Camphomenum» N. 1*
	D.S. Для ингаляций 3 раза в день.

Предметный указатель

В

Г

Д

Ж

З

С

У

Ф

Ш

Э

Ю

Я